

KARZINOMRISIKO
NACH VAGOTOMIE MIT PYLOROPLASTIK
Bakterielle Besiedlung, Nitrit- und Nitrosaminbildung
vor und nach SPV mit Pyloroplastik
- Klinische Untersuchungen -

CORNELIA SANDHU

1986



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547917_0003

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik Innenstadt
der Universität München
Direktor: Prof. Dr. L. Schweiberer

KARZINOMRISIKO
NACH-VAGOTOMIE MIT PYLOROPLASTIK
Bakterielle Besiedlung, Nitrit- und Nitrosaminbildung
vor und nach SPV mit Pyloroplastik
- Klinische Untersuchungen -

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Cornelia Sandhu

aus
Augsburg

1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. W. Brückner

1. Mitberichterstatter: Prof. Dr. L. Schweiberer

2. Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. Denecke

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 2.10.1986

Allen meinen Lieben

INHALTSVERZEICHNIS

	<u>Seite</u>
1. Einleitung	1
2. Verschiedene Faktoren als Ursache der Krebsentstehung im Resektionsmagen	2
2.1. Nitrat-Nitrit aus der Umwelt - Seine Bedeutung für den Menschen	10
2.2. Nitrosamine - Vorkommen in der Umwelt Mögliche Entstehung im Magen des Menschen	11
2.2.1. Ergebnisse aus in-vitro-Untersuchungen	12
2.2.2. Die wesentlichsten chemischen Eigenschaften von N-Nitrosoverbindungen	14
2.2.3. Die potentielle Krebsinduktion durch N-Nitrosoverbindungen - Ergebnisse aus Tierversuchen	16
2.2.4. Hinweise auf eine Karzinominduktion durch N-Nitrosoverbindungen beim Menschen	20
2.3. Der Zusammenhang zwischen pH-Werten, bakterieller Besiedlung, Nitrit- und Nitrosaminbildung im Magen	21
2.4. Wirkung des Duodenalinhaltes auf die Magenschleimhaut	26
2.5. Die Funktion des Pylorus bzw. der gastroduodenalen Übergangszone	30
2.5.1. Duodenogastraler Reflux beim gesunden Menschen	33
3. Vagotomie und Drainageverfahren nach HOLLE	35
4. Patienten und Methodik	41
4.1. Magensekretion	44
4.2. Nitritbestimmung	45
4.3. Nitrosaminbestimmung	48
4.4. Bakterien	56
4.5. Magenentleerung	57
4.6. Zeitabstand Δ_t nach Operation	58
4.7. Statistik	59

	<u>Seite</u>
5. Ergebnisse	59
5.1. Nitrit- und Wasserstoffionen-Konzentration	59
5.2. Nitrosamine	71
5.3. Bakterielle Besiedlung: Keimzahl und -art, Wasserstoffionen- Konzentration	75
5.4. Magenentleerung	86
5.5. Zeitabstand nach Operation	96
6. Diskussion	100
7. Literatur	135
8. Tabellarischer Anhang	162
9. Zusammenfassung	294
10. Lebenslauf	299

1. Einleitung

Aus klinischen Beobachtungen am Menschen und aus Tierversuchen geht hervor, daß die Krebsrate im resezierten bzw. operierten Magen signifikant höher ist als im nichtoperierten Magen (32,33,42,162,167). Bis heute sind jedoch die hierfür verantwortlichen Faktoren noch nicht ganz geklärt. Das Zusammenspiel verschiedener Faktoren, das sich aufgrund von Veränderungen der gastrointestinalen Physiologie nach derartigen Operationsverfahren ergibt, wurde bei der Untersuchung der erhöhten Krebsgefährdung des Restmagens als mögliche Ursache hierfür diskutiert.

In der vorliegenden Arbeit wird versucht, die Frage zu beantworten, ob ähnliche Faktoren wie Nitrit- und Nitrosaminbildung, hypo- bis anazides Milieu im resezierten Magen, veränderte, bzw. vermehrte intragastrale bakterielle Besiedlung oder veränderte Magenentleerung, welche duodenogastralen Reflux hervorrufen könnten, auch im nichtresezierten vagotomierten Magen zur Krebsentstehung führen. Dazu mußten Patienten untersucht werden, die wegen eines Ulcus-duodeni-Leidens mit einer selektiv proximalen Vagotomie mit form- und funktionsgerechter Pyloroplastik (SPV + ffPP) nach HOLLE operiert wurden.

Es sei darauf hingewiesen, daß ausschließlich die selektiv proximale Vagotomie, kombiniert mit einem Drainageverfahren nach HOLLE, von mir untersucht wurde.

Angewandt werden darüber hinaus die trunkuläre Vagotomie (TV) und die selektiv gastrale Vagotomie (SGV), jeweils kombiniert mit oder ohne Pyloroplastik bzw. Pylorektomie oder Antrektomie oder anderen Resektionsverfahren.

2. Verschiedene Faktoren als Ursache der Krebsentstehung im Resektionsmagen

Für histologische Transformationen im operierten bzw. resezierten Magen, die bis zur Entwicklung eines Magenstumpfkarzinoms fortschreiten können, wird in erster Linie die dauerhafte Alkalisierung des Magenmilieus durch Ausschaltung der Säureproduktion als ursächlich angesehen, die die permanente Überwucherung des Magens mit pathologischer Keimbefiedlung - besonders fäkaler Flora - begünstigt (37,43,193, 210-214, 181-183, 219, 223, 255-256), da dieser alkalische pH-Bereich für den bakteriellen Stoffwechsel bzw. für die Funktion bestimmter bakterieller Enzyme optimal ist.

"Neben der direkten Magenschleimhautschädigung durch Bakterien und ihre Toxine, was sich in einer Abhängigkeit der Schleimhautveränderungen von der bakteriellen Kontamination ausdrückt" (SCHUMPELICK u. SCHASSAN) (223), könnte diese ständig vorhandene Befiedlung des resezierten Magens, besonders durch fäkale Nitratreduktasepositiver Mikroorganismen (46,96) neben anderen schädigenden Reaktionen auch die

intragastrale Spaltung von exogenem Nitrat zu Nitrit begünstigen und somit bei optimalen Reaktionsbedingungen mit ausreichend vorhandenen Reaktionspartnern ebenfalls die Bildung möglicherweise kanzerogener N-Nitrosoverbindungen katalysieren (15,30,143,175,181,198,200,208,242,256).

Als weitere wichtige Faktoren der Krebsentstehung chronischer Schleimhautläsionen nach resezierenden Eingriffen, die zusätzlich zur Alkalisierung des Mageninhalts dem bakteriellen Metabolismus einen äußerst günstigen Nährboden liefern könnten, werden eine gestörte orthograde Magen-Darm-Passage (33,208,209) sowie dadurch hervorgerufen und durch entsprechende Meßmethoden objektivierbar, ein konstant vorhandener duodenogastraler Reflux angesehen (34,128,147,174,187,209). Dieser könnte nach Ansicht von BÖCKLER et al. (15) das Wachstum fäkaler Nitrat-spaltender Keime im Magen besonders begünstigen.

Auch eine postoperativ verzögerte Magen-Darm-Passage, die eine längere Durchmischungszeit gewährleistet, könnte bei gleichzeitig zu geringer Ansäuerung des Magenmilieus die Bildung einer pathogen relevanten Menge an N-Nitrosoverbindungen begünstigen (90,93,199) sowie das Wachstum nitrat-reduzierender Mikroorganismen (63,64). So konnten SCHLAG et al. (214) nach Operationsverfahren mit erhaltener Magen-Darm-Passage (Vagotomie + Drainageoperation) trotz durchschnittlich erhöhtem intragastralem pH-Milieu nur niedrige

Nitritkonzentrationen nachweisen. SCHLAG et al. (210,211) halten vor allem eine kontinuierliche Bildung kanzerogener N-Nitrosoverbindungen und ihrer Abbauprodukte über einen längeren Zeitraum hinweg für einen bedeutsamen Faktor bei der Entstehung des Karzinoms im operierten Magen. Erwie-senermaßen stark wirksame N-Nitrosoverbindungen entfalten nämlich ihre kanzerogene Aktivität besonders im dauernd alkalischen Magensaft durch Zerfall in mutagene Radikale (DRUCKREY et al.) (47), SANDER et al. (202-204).

Vor allem die Schleimhaut des Restmagens nach resezierenden Verfahren könnte, vorgeschädigt durch beständigen alkalischen bzw. enterogastralen Reflux, besonders im Anastomosenbereich durch zusätzliche Karzinogenexposition wie z.B. durch Nitrosamine, welche auch leichter durch zerstörte Zellmembranen eindringen können, verändert werden bis hin zur Karzinominduktion (33,37,61,167,207,212). So konnten andere Autoren unter Verwendung von N-Methyl-N-Nitrosoguanidin (MNNG) als krebserregenden Stoff zeigen, daß Ratten mit chronischem duodenogastralen Reflux nach Billroth-II-Verfahren mehr Stumpfkarczinome entwickelten im Vergleich zu Ratten nach Roux-Y-Gastrojejunostomie (143), welche einen alkalischen Reflux in den Restmagen verhindert. Aufgrund von tierexperimentellen Untersuchungen wird allein schon ein obligater Reflux von Duodenalinhalt nach resezierenden Eingriffen als Ursache für morphologische Ver-

Änderungen der gastralen Schleimhaut bei Mensch und Tier bis hin zur chronisch-atrophischen Gastritis diskutiert (25,148,194), wobei Epithelirritationen besonders im Anastomosenbereich zu finden sind (33,162,210,262). Solche adenomatösen Veränderungen im operierten Rattenmagen fanden sich besonders häufig nach Gastroenterostomie ohne Enteroanastomose, wodurch einem chronischen duodenogastralen Reflux noch mehr Vorschub geleistet wird (209).

LANGHANS et al. (139,140,144,146) und WOLTER et al. (262) sehen in den Operationsmethoden, welche einen chronischen duodenogastralen Reflux im operierten Magen verursachen, einen wesentlichen Faktor für die Entstehung einer chronischen Magenschleimhautläsion und eines Stumpfkarcinoms, ohne daß hierbei zusätzliche kanzerogene Verbindungen eine Rolle spielen müssen. Nach Auffassung von MEISTER et al. (162) und DAHM et al. (32) ist jedoch das Zusammenwirken mehrerer Faktoren wie Reflux, Kanzerogene oder verschiedene operative Techniken eher als ursächlich für die intra-gastrale Krebsentstehung anzusehen. DOMELLOF et al. (43) fanden in ihren Untersuchungen bei Patienten 10 bis 30 Jahre nach partieller Gastrektomie mäßige bis starke atrophische Gastritis und häufigen alkalischen Gallereflux, unabhängig von der Art des chirurgischen Vorgehens. Bei allen Patienten fanden sich positive Bakterienkulturen in Magensaft-Aspiraten mit starkem Gallereflux.

BII-operierte Patienten, besonders solche ohne Braun'sche Anastomose (WOLTER et al. (262) wie auch Patienten mit vorgeschädigter Mukosa, z.B. bei chronischer Gastritis oder nach verschiedenen anderen resezierenden Operationstechniken, zeigten bei chronischer Irritation der Magenschleimhaut durch Gallereflux eine erhöhte Anfälligkeit für Magenkrebs (58). Auch DEWAR et al. (38,39) nehmen an, daß enterogastraler Reflux nach resezierenden wie auch nichtresezierenden Verfahren sowie eine dadurch verursachte chronische Gastritis zur Entstehung eines Anastomosenskarzinoms führen. Ebenso könnte auch nach Vagotomie mit Drainageoperation eine chronische Refluxgastritis zu Karzinomentwicklung führen (170,192,217,221,222). Hieraus ergibt sich die wesentliche Bedeutung eines normal funktionierenden gastroduodenalen Übergangs als Antirefluxbarriere (KEIGHLEY et al.) (128). Aufgrund ihrer tierexperimentellen Untersuchungen halten SCHIESSEL et al. (207) eine Karzinogenese im resezierten Magen bei gleichzeitig chronischem enterogastralen Reflux und dauernder Einwirkung krebs-erzeugender Substanzen wie z.B. N-Nitrosoverbindungen für denkbar. Andere Autoren machen eher den Mechanismus eines bakteriellen Abbaus, von regurgitierten Gallesalzen für die erhöhte Inzidenz des Magenstumpfkarcinoms nach partieller Gastrektomie verantwortlich (42,43,64,93,129,223). Zu diesen, die Magenmukosa schädigenden Einflüssen gehören vermehrte H^+ -Ionenrückdiffusion aus dem Magenlumen in die

Mukosa (119,120), Skelettierung der Magenwand mit nachfolgender verminderter postoperativer Schleimhautdurchblutung (50) sowie Ödem und Hämorrhagien (33,167) welche postoperativ zum Bild der atrophischen Gastritis führen. Unter diesen Bedingungen kann eine zusätzliche dauernde Belastung durch Kanzerogene oder Toxine nach langer Latenzzeit zur Krebsentstehung im Sinne einer Synkarzinogenese führen (210,211). Die außerdem durch teilweise ständig vorhandenen enterogastrischen Reflux vorgeschädigte Schleimhaut im Resektionsmagen könnte für das Einwirken kanzerogener N-Nitrosoverbindungen besonders im Anastomosenbereich anfällig sein (213,214), somit wäre der Zugang von toxischen oder kanzerogen wirksamen Verbindungen zur Germinalschicht der Schleimhaut frei (33,37). Die Art der Anastomose (Gastroduodenostomie, Gastrojejunostomie) beeinflusst dabei jedoch wahrscheinlich nicht die Häufigkeit eines Magenstumpfkarzinoms bei Tier und Mensch.

So benötigte SUGIMURA (239) zur Krebsinduktion bei nichtoperierten Ratten mit hohen Kanzerogendosen fast doppelt so lange wie DAHM und WERNER (32) ohne Kanzerogen-Applikation im resezierten Magen.

DAHM et al. (33) untersuchten an Ratten, ob obligater duodeno-gastrischer Reflux unter Langzeitbedingungen das Wachstum von Karzinomen im Resektionsmagen beeinflusst. Gleich-

zeitig wurde versucht, Krebs durch kontinuierliche Verabreichung von Methyl-N-Nitrosoguanidin (MNNG), einem stark wirksamen Kanzerogen (47,48), im Trinkwasser zu induzieren. Die Mehrzahl der Karzinome fand sich bei den Tieren mit obligatem Reflux im Vergleich zu den Tieren nach refluxverhütender Magenresektion bei gleichmäßiger Karzinogen-Verabreichung. SCHLAG et al. (209) untersuchten den Einfluß des chronischen, duodenogastrischen Refluxes auf die Magenschleimhaut des nichtresezierten Magens an Wistlar-Ratten im Hinblick auf die Disposition der gastroenteralen Anastomose für die Krebsentstehung. Auch unabhängig von der Kanzerogenexposition mit MNNG verursachte hierbei ein chronischer duodenogastrischer Reflux adenomatöse Drüsenproliferationen an der Anastomosengrenze mit z.T. atypischer Epithelregeneration, was durch eine refluxverhütende Operationsmethode (Roux-Y-Anastomose) verhindert werden konnte. Es konnten jedoch keine Anastomosenkarzinome wie bei Untersuchungen am resezierten Magen unter sonst gleichen Bedingungen induziert werden. Daraus schließen die Autoren, daß für die Krebsentstehung an der gastroenteralen Anastomose neben dem Reflux auch die durch die Magenresektion selbst hervorgerufene Veränderung eine nicht unwesentliche Rolle spielen. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangte auch LANGHANS (143). Der bei nichtresezierten Tieren ausgebliebene synkanzerogene Effekt des unterschwellig dosiert verabreichten MNNG hat im Vergleich zu den Ergebnissen am resezierten Magen (32) nach Ansicht von SCHLAG et al. (209) mehrere Ursachen:

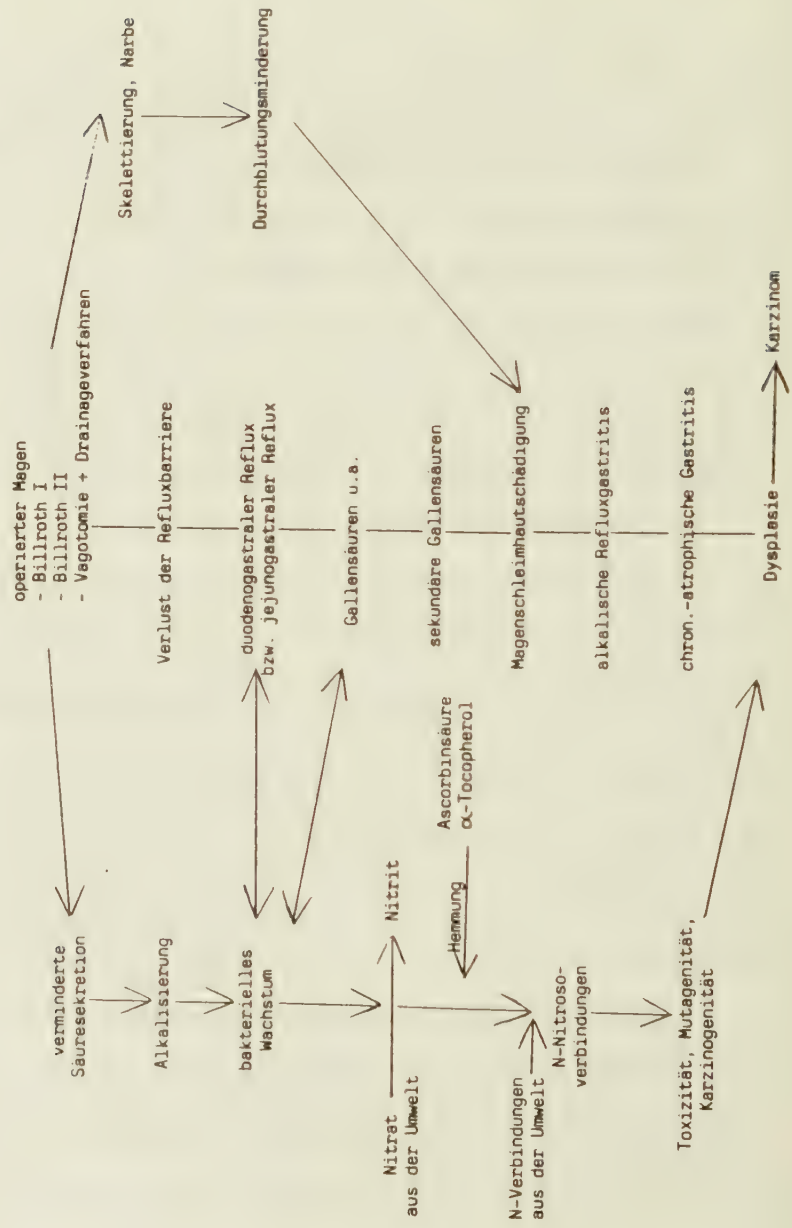
- eine unterschiedliche lokale Konzentration der kanzerogenen Substanz pro Magenfläche bei gleicher Dosierung im resezierten und nichtresezierten Magen,
- eine stärker mögliche Aktivierung des Kanzerogens im alkalischen Milieu des Resektionsmagens,
- größere Vulnerabilität der restlichen Schleimhaut nach Resektionsverfahren, bedingt durch fehlenden trophischen Gastrineffekt, was die Entstehung maligner Epithelveränderungen durch aktivierte krebserzeugende Verbindungen erheblich begünstigen könnte.

Aus diesen Erläuterungen wird ersichtlich, daß verschiedene Faktoren und Umstände im resezierten bzw. operierten Magen zusammentreffen müssen, um dort ein Karzinomwachstum zu verursachen (siehe Schema zur Kanzerogenese des Magens Seite 9a).

Auch im nichtoperierten Magen kommen bekanntlich Epitheldysplasien bis hin zu Malignomen vor, wofür u.a. auch Umwelteinflüsse, z.B. Nitrat aus Trinkwasser (30,87,97,242), Nahrungsmitteln (82,118,161,197), nitrosierbare Amine aus Medikamenten (156,180,264,265) verantwortlich gemacht werden.

Im folgenden seien die einzelnen Faktoren, welchen ein ursächlicher Effekt bei der Entstehung von Karzinomen im Magen nach resezierenden wie auch möglicherweise nichtresezierenden Eingriffen zugeschrieben wird, näher in ihrer möglichen Wirkungsweise erläutert. Es sollen hier besonders

Schema zur möglichen Pathogenese des Magenkarzinoms
 n. SCHUMPELICK et.al. (219), TANNENBAUM (243) u. WATT et.al. (258)



chemische und biologische Eigenschaften bzw. Reaktionsverhalten der Nitrosoverbindungen berücksichtigt werden, um deutlich zu machen, wie schwierig es ist, eine endgültige Aussage zu machen hinsichtlich des Krebsrisikos nach nicht-resezierenden Verfahren wie z.B. nach Vagotomie in Kombination mit einer Pyloroplastik.

2.1. Nitrat-Nitrit aus der Umwelt - Seine Bedeutung für den Menschen

Nitrit und Nitrat sind normale Bestandteile des menschlichen Speichels" (57). Das Vorhandensein von Nitrit im Speichel ist schon seit mehr als vierzig Jahren bekannt (250). Während TANNENBAUM et al. (240) noch der Ansicht waren, die Nitritkonzentrationen des Speichels seien relativ konstant und unabhängig von der Nahrungsaufnahme, konnte in neueren Untersuchungen gezeigt werden, daß die Nitritkonzentrationen in Abhängigkeit vom Nitratgehalt der aufgenommenen Nahrung sehr starken Schwankungen unterworfen sind (82,118). Auch die Umwandlung von aus Nahrung oder Trinkwasser aufgenommenem Nitrat zu Nitrit ist individuell sehr unterschiedlich (257). Da weitaus die größte Menge an Nitrit aus Nitrat im Speichel stammt, ist der Mensch durch möglicherweise in vivo begünstigte Nitrosaminbildung eher gefährdet als durch Nitrit aus Nahrung und Umwelt (181,182,243).

Das aus der Nahrung aufgenommene Nitrat wird im Speichel sezerniert und in der Mundhöhle durch Mikroorganismen zu Nitrit gespalten (56,57). Ähnlich dürften die Verhältnisse im Magen liegen. Nitrat aus der Nahrung wird über die Magenschleim-produzierenden Zellen sezerniert und möglicherweise auch hier bei günstigen Reaktionsbedingungen durch bakterielle Reduktion zu Nitrit umgewandelt (85,86,198). Es ergibt sich somit ein linearer Zusammenhang zwischen den aufgenommenen Nitratmengen und den im Speichel sezernierten Nitratmengen bzw. Nitritmengen (57).

Mit der Nahrung aufgenommene Nitritmengen verschwinden nach einer gewissen Zeit aus dem Magen, entweder durch schnellen Zerfall im sauren pH-Bereich (193) oder durch Absorption in die Mukosa (85,87,166), oder über den Pylorus in den oberen Dünndarm (257), oder noch wahrscheinlicher durch Interaktion mit Nahrungsbestandteilen (166, 72,264). Intragastral vorhandenes Nitrit könnte also auch schnell aus dem Magenlumen in den Blutkreislauf gelangen (241, 243,257).

2.2. Nitrosamine

Vorkommen in der Umwelt - Mögliche Entstehung im Magen des Menschen

Normalerweise sind kleine Mengen an N-Nitrosokomponenten in der menschlichen Umgebung in Luft, Trinkwasser, Nahrung usw. vorhanden, welche in den Magen mittels Inhalation oder Nahrungsaufnahme gelangen (31,57,203,238).

"Die Gefährdung des Menschen durch Nitrosamine/Nitrosamide ergibt sich aus dem Vorkommen derartiger Verbindungen in Nahrung und Umwelt sowie aus endogen gebildeten N-Nitrosoverbindungen in Speichel, Magen, Kolon, Harnblase und Vagina" (HILL (99)). Die Gegenwart von Ausgangsverbindungen endogenen oder exogenen Ursprungs ist von wesentlicher Bedeutung (241). WALTER (257) und GOUGH (76) halten die in vivo-Entstehung von N-Nitrosoverbindungen für vielleicht die Hauptquelle dieser Substanzen.

2.2.1. Ergebnisse aus in vitro-Untersuchungen

SEN et al. (229), ALAM et al. (2) und LANE und BAILEY (138) konnten die Bildung von Nitrosaminen mittels in vitro Inkubation von sekundären Aminen und Nitrit im Magensaft verschiedener Tierarten und vom Menschen nachweisen.

N-Nitrosoverbindungen entstanden in vitro bei nicht enzymatischer saurer Reaktion von sekundären, tertiären oder sogar primären Aminen mit Nitrat bzw. Nitrit oder Stickoxiden unter sauren (197,199,203,204), neutralen (127) oder alkalischen (24) Reaktionsbedingungen. Hierbei ist die Nitrosierungsgeschwindigkeit proportional der Konzentration an Aminen und dem Quadrat an HNO_2 (164,166). ALAM et al. (2) fanden eine viel höhere Aus-

beute an Nitrosaminen aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen bei Inkubation der Reaktionspartner *in vitro* statt *in vivo*. KLUBES et al. (133) erklärten dies mit einer möglichen Interaktion der endogen (evtl. auch bakteriell) gebildeten N-Nitrosoverbindungen mit dem Epithelgewebe des Intestinums.

ZIEBARTH (263, 264) untersuchte die nicht-bakterielle Nitrosierung sekundärer Amine im menschlichen Magensaft nach Zugabe definierter Mengen an Aminen und Natriumnitrit. Als pH-Optimum für diese Reaktion konnte er den schwach sauren pH-Bereich um 3 feststellen. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangten auch MIRVISH (166) und SANDER et al. (199). Aus den Untersuchungen der Autoren ergab sich auch eine starke Abhängigkeit der Nitrosierbarkeit des Amins von seinen chemischen Eigenschaften, d.h. saurer, neutraler oder basischer Reaktionsweise, da hiervon die jeweiligen Geschwindigkeitskonstanten zur Nitrosierung der Amine abhängig sind.

Unter günstigen Reaktionsbedingungen können also vielerlei N-haltige Verbindungen mit Nitrit zu N-Nitrosoverbindungen reagieren (166), welche u.a. auch aus Pestiziden (57) und Pharmaka (265) und Nahrung (68) stammen.

Falls Nitrosation beim Menschen *in vivo* von Bedeutung ist, müssen nitrosierbare Amine sowie Nitrit in ausreichender Menge vorkommen. Normaler menschlicher Magen-

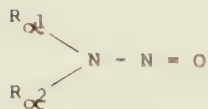
saft enthält viele potentiell nitrosierbare Amine (88), außerdem werden eine Vielzahl an sekundären Aminen aus der Nahrung aufgenommen (154,229). Der limitierende Faktor bei der Nitrosierungsreaktion intragastral ist jedoch Nitrit. Seine Konzentration regelt die Reaktionsgeschwindigkeit noch mehr als der Faktor Zeit und das Vorhandensein anderer Ausgangsverbindungen (166,257). RUDELL et al. (193) konnten durch Zugabe adäquater Nitritmengen ein zur Nitrosierung ausreichendes Vorhandensein von nitrosierbaren Aminen im menschlichen Magensaft nachweisen. Ein vermehrtes Angebot von Nitrit begünstigt demnach intragastrale Nitrosaminbildung unter physiologischen Bedingungen auch beim Menschen (154,164,199,200, 263,264), ohne daß hierbei wie im alkalischen pH-Bereich die Katalysation durch bakterielle Enzyme notwendig wäre (28,85,99).

2.2.2. Die wesentlichsten chemischen Eigenschaften von N-Nitrosoverbindungen

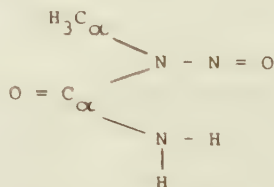
Nitrosamine sind chemisch meist sehr stabil, Nitrosamide dagegen ziehlich instabil. Die unterschiedlichen chemischen Reaktionsweisen der beiden Substanzen verursachen auch große Unterschiede in ihrer biologischen Aktivität (57). Nitrosamine verhalten sich wie Präkanzerogene, d.h. sie werden im menschlichen oder tierischen Organis-

mus durch mischfunktionelle Oxidation erst zu den eigentlich mutagen aktiven Substanzen metabolisiert (204,261). Nitrosamide dagegen müssen wahrscheinlich nicht erst enzymatisch aktiviert werden, sondern zerfallen in vivo aufgrund ihrer stärkeren chemischen Reaktionseigenschaft in alkylierende Agentien (47,57,176). Nitrosamine wirken demnach nicht lokal, sondern nach metabolischer Aktivierung systemisch, während Nitrosamide sowohl an der Applikationsstelle als auch systemisch Krebs auslösen können (57). Die Kanzerogenität (kanzerogene Potenz) einer N-Nitrosoverbindung wird ganz wesentlich durch die Struktur des Nitrosaminmoleküls, d.h. durch seinen chemischen Aufbau, und die Stellung der enthaltenen Atome zueinander bestimmt (48,57,202).

Allgemeine Darstellung einer N-Nitrosoverbindung
(nach EISENBRAND) (57):



N-Nitrosoverbindung
(Nitrosamin)



N-Nitroso-Harnstoff
(Nitrosamid)

Nach EISENBRAND (57) "verringert z.B. die Substitution des Wasserstoffs in den α -Positionen zur Nitroso-gruppe durch Methylgruppen drastisch die Karzinogenität oder eliminiert sie vollkommen."

Nitrosamine mit einem tertiären C-Atom sind als Kanzerogene unwirksam (48), d.h. es kommen auch völlig unwirksame Verbindungen vor (202).

"Über 80% aller bisher geprüften N-Nitrosoverbindungen sind mehr oder weniger stark karzinogen, d.h. jede nicht biologisch geprüfte N-Nitrosoverbindung ist bis zum Beweis des Gegenteils als potentiell Karzinogen zu betrachten" (57).

2.2.3. Die potentielle Krebsinduktion durch N-Nitrosoverbindungen

Ergebnisse aus Tierversuchen

In der letzten Zeit sind mehr als 200 N-Nitrosoverbindungen im Tierversuch auf ihre Kanzerogenität hin untersucht worden (57). Dabei erwiesen sich die meisten der getesteten Substanzen an bis zu 22 untersuchten Tierarten - vom Fisch bis zum höheren Primaten - nahezu in allen Organen als geschwulsterzeugend (216). Auch MAGEE und BARNES (159) sowie DRUCKEREY et al. (48) kamen unabhängig voneinander zu ähnlichen Ergebnissen. SANDER

et al. (201,203) bewiesen im Tierversuch das Auftreten von Tumoren nach Verfütterung von Nitrit und schwach basischen, leicht nitrosierbaren Aminen (z.B. Morpholin), so daß bei günstigen Bedingungen und ausreichenden Mengen also Nitrosaminsynthese im Magen zur Tumorinduktion tatsächlich ausreichen würde.

Auch WEISBURGER et al. (259) beschrieben die karzinogenen Eigenschaften einzelner N-Nitrosoverbindungen an Ratten. Es traten hierbei Leber-, Mamma-, Nasopharynx- und Oesophaguskarzinome bei den Tieren auf.

SCHMÄHL und OSWALD (215) konnten mittels Diäthylnitrosamin bei verschiedenen Tierarten Leberkrebs erzeugen. DRUCKREY et al. (47) wiesen die Induktion schwerer Ulzerationen bis hin zur Entstehung von Plattenepithelkarzinomen durch N-nitroso-N-methyl-Harnstoff (MNNG) im Rattenmagen nach.

Nach Ansicht von DRUCKREY et al. (48) besitzen viele N-Nitrosoverbindungen spezifische organotrope Wirkungen durch entsprechende Auswahl von Substanz, Dosierung und Applikationsart sowie Verteilung. Innerhalb eines bestimmten Zeitraums lassen sich demnach bestimmte Zielorgane selektiv und reproduzierbar treffen (48,57). Zum Teil lassen sich bei den einzelnen N-Nitrosoverbindungen aufgrund ihrer jeweiligen Molekularstruktur Aussagen über bevorzugte Organspezifität machen, wie sich aus Untersuchungen an Labortieren zeigte (48,57).

Die Basizität nitrosierbarer Amine spielt ebenfalls eine bedeutende Rolle bei der Tumorinduktion durch Nitrosamine im Fütterungsversuch an Ratten. So waren die nach Verabreichung schwach nitrosierbarer, d.h. stark basischer Amine in vivo entstandenen Nitrosamingen zu gering, um innerhalb der Lebenserwartung der Tiere Tumoren zu erzeugen (166,201).

Aus verschiedenen Tierversuchen ergaben sich bei chronischer Verabreichung von N-Nitrosoverbindungen am Versuchstier lineare Dosis-Wirkungs- und Dosis-Induktionszeit-Beziehungen, welche auch bei niedrigster Dosierung kein Abweichen vom linearen Verhalten zeigten. Daraus ist ersichtlich, daß es keinen Anhaltspunkt für einen Schwellenwert der karzinogenen Wirkung gibt und sich anscheinend ~~keine~~ Einzeldosen verlustlos addieren (57).

STURNIOLO et al. (238) berichten, daß die mutagene Aktivität von N-Nitrosoverbindungen in großem Ausmaß von der Stoffwechselaktivität des betreffenden Gewebes abhängt. Diese Gewebe erst bauen nach der Theorie der Autoren Nitrosamine in mutagene Metaboliten ab, welche sich an die zelluläre DNS anheften, was weiterhin vermehrte Mutationsraten während der DNS-Synthese innerhalb der Zelle begünstigt.

In Tierversuchen wurde in erster Linie bei langdauernder Verabreichung kanzerogener N-Nitrosoverbindungen Tumorentstehung erzielt. Auch beim Menschen könnte eine langdauernde Karzinogenexposition einen wesentlichen Faktor der Tumorentstehung darstellen, d.h. eine langdauernde intragastrale Bildung bestimmter Mengen bestimmter N-Nitrosoverbindungen, wie schon in Tierversuchen gezeigt, könnte zu analoger Tumorentstehung führen (155).

Besonders hingewiesen sei in diesem Zusammenhang auch noch auf eine mögliche intragastrale Bildung von N-Nitrosoverbindungen aus relativ häufig angewandten Arzneimitteln mit sekundären Aminstrukturen im pH-Bereich zwischen 3 und 4; im Tierversuch erweisen sich beispielsweise die N-Nitrosoverbindungen von Piperazin (48) und Ethambutol (57) als mehr oder weniger stark kanzerogen, desgleichen auch Oxytetracyclin (57), jeweils bei gleichzeitiger Verfütterung zusammen mit Nitrit in allerdings meist höheren Mengen, als sie im Magen des Menschen normalerweise auftreten. Deshalb lassen sich nur vorsichtige Rückschlüsse aus Nitrosierungsrate und Kanzerogenität der untersuchten Substanzen beim Menschen ziehen (57).

2.2.4. Hinweise auf eine Karzinominduktion durch N-Nitrosoverbindungen beim Menschen

"Bisher gibt es zwar keine schlüssigen epidemiologische Daten, die zeigen, daß N-Nitrosoverbindungen auch am Menschen krebserregend wirken, aber es ist als sehr unwahrscheinlich anzusehen, daß der Mensch anders als die vielen untersuchten Tierarten reagieren sollte" (57), zumal das histologische Bild von tierexperimentell mit N-Nitrosoverbindungen erzeugten Tumoren den beim Menschen in den analogen Organen vorkommenden Geschwüren gleicht (202). Beim Menschen konnten Nitrosamine als krebserzeugende Verbindungen für Malignomentstehung im Oesophagus (181), im Magen (30) und in der Blase (123) in Verbindung gebracht werden. COHEN et al. (27) berichteten über die Induktion von Leukämie durch N-Nitrosoverbindungen bei zwei Krebspatienten, welche über einen längeren Zeitraum hinweg mit Zytostatika der N-Nitrosoharnstoffgruppe chemotherapeutisch behandelt worden waren. Aus all diesen obigen etwas ausführlicher dargestellten Erläuterungen sei ersichtlich, wie schwierig es ist, tatsächlich eine definitive Aussage über ein Krebsrisiko für den einzelnen Menschen - sei es nach resezierenden oder nichtresezierenden Verfahren, oder auch bei gesunden Verhältnissen im Magen zu treffen. So könnte beispielsweise ein Patient nach Vagotomie (mit oder ohne Drainageverfahren) bei gleichzeitig exogener Zufuhr von stark erhöht nitrathaltigem Trinkwasser schon dadurch eher malignomgefährdet sein. Andererseits ist mit Rück-

schlüssen bzw. Übertragung von Ergebnissen aus Experimenten am Tier auf den Menschen äußerste Zurückhaltung geboten.

Im folgenden sei nun auf die besonderen Voraussetzungen der Nitrosaminbildung unter alkalischen Bedingungen näher eingegangen. Wie schon im groben Umriß über die möglichen Faktoren der Kanzerogenese im resezierten Magen angedeutet, spielt im operierten Magen eine vermehrte intragastrale Besiedlung mit Mikroorganismen eine Schlüsselrolle.

2.3. Der Zusammenhang zwischen pH-Wert, bakterieller Besiedlung, Nitrit- und Nitrosaminbildung im operierten Magen

Aus in vitro Versuchen und im Tierexperiment konnte nachgewiesen werden, daß im neutralen bzw. alkalischen pH-Milieu des Magensaftes bestimmte aerobe und anaerobe Bakterienarten Nitrosamine aus sekundären Aminen und Nitrit durch Spaltung von Nitrat zu Nitrit zu synthetisieren vermögen (2,28,85,86,96,133,199,200,246). Beim Menschen ist diese bakterielle Reduktion von Nitrat aus Nahrung und Speichel bei geeigneten Bedingungen im Magen durchaus möglich (82,118,240). Sie ist beim Menschen die wahrscheinlichste Nitritquelle im neutralen bis alkalischen pH-Bereich des Magensaftes (193).

Nicht alle in vivo durch bakterielle Katalyse entstandenen N-Nitrosoverbindungen, wie z.B. Diphenylnitrosamin, müssen jedoch krebserzeugend sein (200). So fanden COLLINS-THOMPSON et al. (28) aus Mikroorganismen ultrafiltrierbare und thermostabile Faktoren, welche Nitrosierungsreaktionen bei alkalischen Bedingungen katalysieren können, d.h. bei für rein chemische, nicht-enzymatische Reaktionen ungünstigen pH-Werten. ARCHER et al. (4) beobachteten im Experiment bei pH 3,5 eine Art Katalyse der Bildung von lipophilen N-Nitrosoverbindungen bei gleichzeitiger Anwesenheit von Mikroorganismen; hierbei beschleunigten sogar auch abgetötete Keime in gleicher Weise wie noch lebende die Nitrosaminbildung, was hauptsächlich auf einer Anreicherung der Reaktionspartner an den Zellmembranbestandteilen zu beruhen schien. HILL und HAWKSWORTH (96) gelang daneben auch der Nachweis der Nitrosaminsynthese durch nicht Nitrat-reduzierende Bakterienstämme wie z.B. Lactobacillus, Streptokokken der Gruppe D, Clostridien, Bacteroides und Bifidobacteria bei gleichzeitiger Anwesenheit von Nitrit und sekundären Aminen im neutralen pH-Bereich. WATT et al. (258) fügten einem sterilen Magensaft von alkalischem Milieu mit niedriger Nitratkonzentration eine Bakterienkultur hinzu. Dabei stiegen die Nitritkonzentrationen innerhalb 24-stündiger Inkubationszeit stark an, allerdings nur bei lebensfähigen Mikroorganismen. Nach Ansicht

der Autoren besteht jedoch wenig Klarheit darüber, ob derartig hohe Nitritkonzentrationen in vivo die Bildung von N-Nitrosoverbindungen fördern. Die Autoren konnten aber bei Anwesenheit von Mikroorganismen die positive Korrelation zwischen pH-Wert und Nitritkonzentration bestätigen.

Aufgrund eines alkalischen pH-Milieus vorhandene und gleichzeitig metabolisch aktive Mikroorganismen werden in Zusammenhang mit der Pathogenese des Magenkrebes nach operativen Verfahren gebracht (43,208,210,211), wobei eine direkte Schleimhautschädigung durch bakterielle Toxine, was sich z.B. in chronisch entzündlichen Veränderungen manifestiert, zusammen mit kanzerogener Nitrosaminbildung durch Keime, diskutiert wird (36,37,181,183,193,223). Auch nach Ansicht vieler anderer Autoren bedeutet die bakterielle Besiedlung des Magens postoperativ die Möglichkeit einer intragastralen Nitritbildung sowie einer Synthese kanzerogener N-Nitrosoverbindungen (15,30,63,64,175,200,210,211). Die intragastralen Nitritkonzentrationen hängen demnach von der Nitratmenge und der Anwesenheit Nitratreduktase-positiver Mikroorganismen ab (243). Außerdem können bestimmte Keime der Intestinalflora, d.h. besonders der Fäkalflora, wie Clostridien, Enterokokken, Bifidus- und Bakteroides-Arten und besonders auch E.coli-Stämme verschiedene Hydrolasen besitzen, welche eine spezifische Dekonjugation konjugierter Gallensäuren zu kanzerogenen Substanzen

bei verschiedenen pH-Optima katalysieren (42,98,175,223), d.h. je nach Bakterienart und jeweiligem pH-Milieu könnten unterschiedlich freie Gallensäuren mit zytotoxischer Wirkung an der Schleimhaut entstehen. Die bakterielle Dekonjugation von Gallensalzen würde somit die Konzentration membranaktiver freier Gallensäuren wie der Desoxycholsäure und der ebenfalls kokarzinogen wirkenden Lithocholsäure (42,223) im Magen steigern. Diese sekundären Gallensäuren haben sich als Kokarzinogene bei chemisch induziertem kolorektalem Krebs im Tierversuch erwiesen (175).

MEISTER et al. (162) berichten über bestimmte Eigenschaften von Gallensäuren, welche das Bakterienwachstum fördern konnten, was besonders für hochpotente Nitrat-spalter wie z.B. bestimmte E.coli-Stämme günstig sein könnte. DEANE et al. (36) konnten dagegen keine Korrelation zwischen der Konzentration der Gallensäuren und der Menge oder der Art der Mikroorganismen finden. HILL (98) nimmt an, daß bestimmte Bakterienarten z.B. das karzinogene Dimethylnitrosamin aus endogenen Steroiden (Gallensäuren und Cholesterol) auch im menschlichen Magen synthetisieren könnten. Andere Untersucher berichten über die Synthese von N-Nitroso-Gallensäurekonjugaten, welche wie Nitrosamide lokal mutagen wirksam werden können (183,243).

Aus diesen Beispielen wird ersichtlich, in welcher Weise ein postoperativ dauernd alkalisches Milieu im Magen, eine dadurch verursachte dauernde bakterielle Besiedlung sowie ein durch ein bestimmtes Operationsverfahren evtl. verursachter chronischer alkalischer Reflux, der nun nicht mehr durch Magensäure neutralisierbar ist, das Entstehen maligner Veränderungen des Magens provozieren könnten.

MANDEL et al. (160) berichten über Untersuchungen an E.coli-Stämmen, wonach diese Nitrosamine mittels bakterieller Enzymsysteme sogar direkt in Nitrosamide umwandeln können; diese könnten über Mutation der DNS der Schleimhautzellen lokale neoplastische Gewebsveränderungen hervorrufen.

Nach Ansicht von STOCKBRUGGER et al. (236) ist ein bakterielles Wachstum im Magen jedoch nur dann von Bedeutung, wenn es in erster Linie Keime der Fäkalflora einschließt, deren Anwesenheit anzeigt, daß sich eine ständig vorhandene Mikroflora im Magen entwickelt hat und daß der Magensaft weder tagsüber noch nachts durch ausreichende Säuresekretion bakterizid wirksam werden kann.

Im folgenden seien die wesentlichen Wirkungen der Bestandteile des alkalischen Duodenalsaftes an der Magenschleimhaut näher erläutert. Es sei hier auch noch etwas ausführlicher auf die Bedeutung einer auch postoperativ gut funktionierenden Entleerung des Magens in die folgen-

den Dünndarmabschnitte eingegangen; wie schon oben erwähnt, wird der geordnete physiologische Ablauf dieses Vorgangs meistens durch resezierende Verfahren erheblich beeinträchtigt. Besondere Aufmerksamkeit kommt hierbei der Bedeutung des eventuell postoperativ chronisch vorhandenen duodenogastralen Refluxes zu.

2.4. Wirkung des Duodenalinhaltes auf die Magenschleimhaut

Nach Antrektomie oder Gastroenterostomie besonders ist ein Gallereflux häufig nachweisbar, dabei treten die Symptome dieser Patienten häufiger bei hohen intra-gastralen Gallensalzkonzentrationen auf (174,187).

DAVENPORT (34) z.B. untersuchte die Destruktion der Mukosaschranke unter anderem durch Einwirkung von Gallensalzen und BEAUMONT (9) erkannte die pathogene Bedeutung eines gesteigerten duodenogastralen Refluxes in den Magen. Während man früher die Einleitung der Duodenalsäfte als wünschenswert und heilsam ansah (218) wurde später die atrophische Gastritis als Folge des obligaten Gallerefluxes nach resezierenden Verfahren ohne Verhinderung des duodeno- bzw. jejunogastralen Refluxes angesehen (38,39,89,93,128,151,226). Ein Gallereflux zeigt sich bei vielen Krankheitsbildern des Magens, welche mit einer Gastritis einhergehen, als signifikante Ursache für eine Schädigung der Magenmukosa (25,147,148,174,187, 186,206).

Das Ausmaß der Schleimhautschädigung ist abhängig von der Konzentration der schädigenden Substanzen, dem Vorhandensein von intraluminalen Säureionen, dem pH-Optimum, aber auch von der Einwirkungsdauer der Noxe auf die Schleimhaut, was auch von der Magenentleerung abhängt (10,11,100,186,206,225,226).

Auch die mikrobielle Reduktion der Gallensäuren ist aufgrund von Versuchsergebnissen abhängig von der Konzentration der Gallensäuren (43). KEIGHLEY et al. (129) vermuten jedoch, daß Gallensäuren einen inhibierenden Effekt auf das Wachstum mancher Nitrat-reduzierender Bakterien im Magen haben. Der in den Magen zurückfließende Duodenalsaft enthält Substanzen wie Gallensalze, Lysolecithin, Fettsäuren u.a., welche bei direktem Kontakt zytotoxisch auf die Magenschleimhaut wirken können (34, 119,162,186,220,222). So führt ein duodenogastraler Reflux zu einer herabgesetzten Resistenz der Magenschleimhaut aufgrund der Zerstörung durch Gallensäure. Diese verursacht eine Rückdiffusion von H^+ -Ionen aus dem Magenlumen im Austausch mit Na^+ -Ionen, wodurch die Zellmembran der Mukosazellen alteriert wird (25,26,119,120, 189,260). LAWSON (148) nimmt dabei an, daß gleichzeitig vorhandene Säure im Magenlumen die schädigende Wirkung der Gallensäuren noch mehr begünstigt, da hierbei das Ausmaß der Läsion von der absoluten Menge an H^+ -Ionen abhängig ist, die aus dem Lumen in die Mukosa zurück-

diffundieren. Dies wird durch intraluminale H^+ -Ionen und Gallensäurekonzentration beeinflusst (25,119,120, 186,189). Für eine akut ulzerogene Wirksamkeit der Gallensäuren auf die Magenschleimhaut ist auch eine gleichzeitig vorhandene Ischämie der Mukosa von Bedeutung, da die Menge von aus dem Lumen zurückdiffundierten H^+ -Ionen durch gesteigerte Mukosadurchblutung wieder neutralisiert werden kann. Lysolecithin, dessen hydrolytische Inaktivierung in unschädliche Spaltprodukte im alkalischen Milieu besonders unter dem additiven Einfluß der Gallensäuren im gesunden Magen verzögert wird (219), und Gallensäuren verursachen durch ihre zytolytische Wirkung eine Zerstörung der Schleimhautbarriere (147,219,233). Nach SONNENBERG (233) ist diese zytolytische Aktivität, gemessen im Bilirubin und in der Lysolecithinkonzentration, im alkalischen pH-Milieu von atrophischer Gastritis und Zustand nach BII-Operation deutlich erhöht. Auch CORREA et al. (30) berichten über oberflächenaktive Substanzen - wozu auch Gallensäuren und Lysolecithin zu rechnen sind - durch deren Einfluß die Bildung hochpotenter Kanzerogene wie z.B. das N-Methyl-N-Nitro-N-Nitrosoguanidin in den Zellen der Magenschleimhaut erleichtert werden kann. Dies könnte in ähnlicher Weise auch für Gallensäuren beim Menschen gelten. Auch CODE (26) sieht in der Impermeabilität der Magenumukosa den wesentlichsten Schutzfaktor gegen schädigende Stoffe. Nach teilweiser oder vollständiger Zerstörung

der Mukosabarriere durch Gallensäuren, z.B., ist der Zugang von toxischen oder kanzerogen wirksamen Substanzen zur Germinalschicht der Schleimhaut frei (32,43). Auch nach Vagotomie und Pyloroplastik (238) können durch Anwesenheit von z.B. Na-Taurocholat, das die Permeabilität der Mukosa erhöht, vermehrt Nitrosamine aus dem Magenumen in die gastralen Zellen gelangen bei gleichzeitig gesteigerter Rückdiffusion von H^+ -Ionen in die Zellmembranen und gesteigerter Na^+ -Sekretion in das Magenumen. So können N-Nitrosoverbindungen aus bakterieller Synthese im alkalisierten Magen bei, durch chronischen Reflux begünstigt, erhöhter Gallensäure und Lysolecithinkonzentration Malignombildung der Schleimhaut verursachen. Sowohl im nichtresezierten als auch im resezierten Magen kann eine Hypo- bis Achlorhydrie sowie ein biliopankreatischer Reflux aus dem Duodenum eine intragastrale Keimbesiedlung begünstigen und auch die Entstehung von Nitrosaminen durch Vorhandensein von Nitrit (37).

FIGNATELLI et al. (178) und WALKER et al. (251) fanden aus in vitro Versuchen, daß Gallensäuren bei pH-Werten unter 3,0 einen inhibitorischen Effekt auf Nitrosaminbildung besitzen. Die Nitrosaminkonzentration stieg dabei bei pH-Werten zwischen 2,0 und 3,0 linear bei Abnahme der Gallensäurenkonzentration an.

Nach Ansicht von WATT et al. (258) gibt es jedoch keine gesicherten Erkenntnisse über den Langzeiteffekt von unkonjugierten sekundären Gallensäuren auf die menschliche Magenschleimhaut.

Um das Zustandekommen eines duodenogastralen Refluxes besser verstehen zu können, muß man sich die Funktion der gastroduodenalen Übergangszone, der Antrum- und Pylorusregion, vor Augen halten, ebenso ihre mögliche Beeinträchtigung sowohl bei chronischen Ulzerationen als auch nach operativen Eingriffen in dieser Gegend. Operative Eingriffe in der anatomisch komplizierten Antrum-Pylorusregion führen klinisch und experimentell zu Veränderungen der gastroduodenalen Passagefunktion.

2.5. Die Funktion des Pylorus bzw. der gastroduodenalen Übergangszone

Aus Versuchen an Hunden zur Untersuchung des Einflusses des Pylorus auf Reflux bzw. Magenentleerung konnte nach BLUM (13) bis heute noch keine Wirkung der Pylorusmuskulatur auf Magenentleerung und Reflux nachgewiesen werden. BLUM schließt aus seinen verschiedenen Experimenten am Hund, daß dem terminalen Antrum und proximalen Duodenum Antireflux-

aufgaben zukommen und daß zur wirksamen Verhütung eines extrem starken Refluxes eine funktionelle Einheit der Transportmuskulatur des Magens mit dem Pylorus notwendig ist, wobei das funktionelle Zusammenwirken von distalem Antrum und proximalem Duodenum entscheidend ist.

EHRLEIN (51) konnte bei Untersuchungen an Beagle-Hunden nur selten duodenogastralen Reflux nachweisen, sowohl in der interdigestiven als auch in der postprandialen Phase trotz häufiger Kontraktion des Bulbus duodeni bei noch nicht vollständig verschlossenem Pylorussphinkter. Der Autor glaubt daher, daß der Pylorussphinkter im relaxierten oder auch nur teilweise kontrahierten Zustand eine anatomische Refluxbarriere darstellt. Ein duodenogastrischer Reflux wurde nach den Untersuchungen von EHRLEIN (51) durch atypische, segmental verlaufende Kontraktionen des Bulbus duodeni verursacht. Auch beim Menschen ist es nach Ansicht von EHRLEIN (51) schwierig, die Pylorussphinkter-Kontraktion über einen längeren Zeitraum hinweg zu registrieren, so daß die Funktion dieses Muskels bei der Refluxverhinderung beim Menschen noch nicht aufgeklärt werden konnte. LÖHLEIN et al. (158) sind der Auffassung, daß Beseitigung, Umgehung oder Störung der als Refluxbarriere wirksamen Einheit von Antrum und Pylorus postoperativ duodenogastralen Reflux begünstigen.

Dies könnte auch durchaus nach einer Vagotomie in Kombination mit einem Drainageverfahren der Fall sein, wobei das Ausmaß des Refluxes sicher auch von der Ausführung der Pyloroplastik abhängt (116,231). HOLLINGER et al. (116,117) sehen die Bedeutung von Pylorus und Antrum eher in der Beseitigung von Reflux als in der Verhinderung des Refluxes. Ihrer Ansicht nach ist der Pylorus als Teil des Antrums zu betrachten, so daß die Motilität von Antrum und Pylorus gleichermaßen für Mischen und Entleerung des Mageninhalts verantwortlich sind. Deshalb ist ihrer Ansicht nach das Fehlen antraler Motilität - sei es etwa nach Antrektomie oder nach antraler Vagotomie - eher von Nachteil als eine Pyloroplastik alleine. STRUNZ (237), COOKE (29) und HEYMANN (95) sind der Ansicht, daß die wesentlichste Funktion des Pylorus in der Verhinderung des duodenogastralen Refluxes liegt, weniger in einer Schlußfunktion am Magen. Nach SCHUMPELICK (221,222) wird jedoch gerade bei schlußunfähigem Pylorus der Magen von galligem Sekret überschwemmt, bei gleichzeitiger Kontraktion des Duodenum ("duodenale Antiperistaltik", SCHEURER) (206). RHODES et al. (186) nehmen als Ursache für Reflux von Duodenalinhalt in den Magen an, daß entweder eine normale Folge von Druckveränderungen beidseits des Pylorus gestört ist,

oder ein verminderter antraler Druckgradient den Reflux verursacht, zusammen mit gesteigertem Druck im Duodenum und unkoordinierter duodenoantraler Motilität oder eine Kombination aller dieser Möglichkeiten. Daher muß die Resektion des Pylorus als Refluxbarriere wie z.B. bei BI-Verfahren, zu einem ähnlichen Ergebnis führen (219). Auch SCHMIDT et al. (217) nehmen als Ursache für duodenogastralen Reflux eine Störung der geordneten antroduodenalen Motilität an, da sich Reflux auch bei Ulcus-duodeni-Patienten nachweisen läßt. Für eine geordnet ablaufende Magenentleerung sind neben Magentonus und Peristaltik auch Pylorusweite und -Funktion (131) sowie eine antrale und duodenale Aktivität von Bedeutung (230). Zunächst soll jedoch das Problem des duodenogastralen Refluxes absolut behandelt werden.

2.5.1. Duodenogastraler Reflux beim gesunden Menschen

Aus den Untersuchungen verschiedener Autoren ergab sich, daß ein duodenogastraler Reflux in einem gewissen Maße physiologischerweise auch beim Gesunden anzutreffen ist (25,51,77,100,117,124,172,173,206,225,233,186), dabei begünstigt der Nüchternzustand beim gesunden Menschen anscheinend duodenogastralen Reflux (186,206), auch wenn er noch so gering ist (77,124).

Nach Untersuchungen von BLUM (13) läßt sich sowohl bei Gesunden als auch bei Patienten mit *Ulcus ventriculi* oder *Ulcus duodeni* über Bestimmung der hämolytischen Aktivität des Magensaftes das Vorhandensein von Bestandteilen (Lecithin) des Duodenalsaftes nachweisen. Dabei ließen sich keine Konzentrationsunterschiede feststellen zwischen Magenkranken und gesunden Kontrollpersonen. So fanden MÜLLER-LISSNER et al. (172) an gesunden Probanden,

- daß duodenogastraler Reflux häufig vorkommt,
- daß außerdem sich nüchterner und postprandialer Reflux ähnlich verhalten, was das Ausmaß betrifft,
- daß die postprandiale Refluxrate unabhängig von der Magenentleerungsrate ist, und
- daß die Akkumulation von duodenalem Mageninhalt, welche klinisch wohl von größerer Bedeutung ist als die Refluxrate, sowohl vom Reflux als auch von der Entleerungsrate abhängt, sowie auch von der Zusammensetzung der Mahlzeit (Fett-Protein-Relation).

KALIMA et al. (124) beobachteten bei ihren Untersuchungen einen duodenogastrischen Reflux

- zu 7,2 % bei endoskopisch nachgewiesenen normalen Mägen,
- zu 11,9 % bei normaler Pylorusfunktion und
- zu 65,2 % bei inkompetentem Pylorus.

Auch HOLLINGER et al. (117) kamen zu dem Ergebnis, daß bei Patienten mit *Ulcus duodeni*, *Ulcus ventriculi*, wie auch bei gesunden Probanden kein spezifisches Refluxverhalten besteht; das gleiche scheint ihrer Ansicht nach auch für den Zustand nach Vagotomie und Pyloro-

plastik zu gelten, so daß eine Pyloroplastik nicht der Hauptgrund für duodenogastralen Reflux sein muß. Im Gegensatz dazu erhöht nach Ansicht von SIEWERT und MÜLLER (231) eine Pyloroplastik das Risiko eines duodenogastralen Refluxes erheblich.

Meine Aufgabe war es nun, die von HOLLE und Mitarbeitern entwickelte Methode der Vagotomie in Kombination mit einer "form- und funktionsgerechten Pyloroplastik" hinsichtlich ihrer Auswirkungen auf

- Nitrit- und Nitrosaminbildung,
- bakterielle Besiedlung des Magens,
- Entleerung des Magens sowie
- einen möglichen duodenogastralen Reflux

hin zu untersuchen. Hierzu sei auf die Methode der Vagotomie zur Therapie des chronischen Ulcus duodeni nach HOLLE kurz eingegangen und ganz besonders auch auf die dabei angewandten drei verschiedenen Arten der Pyloroplastik.

3. Vagotomie- und Drainageverfahren nach HOLLE

Das Ziel einer adäquat durchgeführten selektiv proximalen Vagotomie ist absolute Säurefreiheit des Magens im Nüchternzustand (104,105,108,109,111), da sich experimentell gezeigt hatte, daß die stark erhöhte Magensekretion wäh-

rend der Nüchternphase bei Patienten mit Ulcus duodeni als vorrangiger pathologischer Faktor anzusehen ist und daß diese erhöhte Magensekretion durch verstärkte vagale Reize ausgelöst wird (6,104,105,108,109,111).

Die selektiv proximale Vagotomie (SPV) wurde aus der Fundektomie von HOLLE (111) 1954 als Prototyp einer proximalen radikalen vagalen Denervierung des Magens entwickelt. Als 1957 daraus bei röntgenkinematographischen Beobachtungen schwere Atonien als Folge erkannt wurden, gab es keinen Zweifel mehr an der Notwendigkeit gleichzeitiger Drainageoperationen (104,111). Die Definition der SPV erfolgte durch HOLLE 1964 (101,102) und stellt eine gezielte Denervierung von Cardia-, Fundus- und Corpusbereich des Magens dar unter Schonung aller im kleinen Netz zum Antrum, zur Leber und Ganglion Coeliacum verlaufenden Gefäßstrukturen. Da die Rami antrales auch für die geordnete Peristaltik des Antrums von Bedeutung sind, wodurch sie eine Stase verhindern, sind sie bei allen, das Antrum ganz oder teilweise erhaltenden Operationen zu schonen (101,102,104).

Nachdem GRIFFITH und HARKINS (78) 1957 von erfolgreicher Säurereduktion beim Hund durch Denervierung nur des belegzelltragenden Magenabschnittes berichteten, wandten HOLLE und HART (111) 1967 dieses Vorgehen zum erstenmal beim Menschen als Therapie des Ulcus-duodeni-Leidens an. Sie

bezeichneten diese, nur auf den säuresezernierenden Anteil des Magens begrenzte Operation als selektiv proximale Vagotomie (SPV) und kombinierten sie mit einer "form- und funktionsgerechten Pyloroplastik". DRAGSTEDT's Postulat, "daß ein narbig enger Magenausgang die Passage blockieren und dadurch Nahrungsstase, Hypersekretion und Magengeschwüre produziere" (111) war Grund, der säure-reduzierenden Vagotomie die Pyloroplastik hinzuzufügen, zumal bei Ulcus-duodeni Deformation bzw. gestörte Funktion des Pylorus immer mehr oder weniger deutlich sind. Nach HOLLE und HART (102) werden durch die form- und funktionsgerechte Operation resezierende und nichtresezierende Verfahren mit einer Vagotomie kombiniert. Die Grundregeln des form- und funktionsgerechten Operierens lauten dabei:

a) zur Korrektur der Formveränderung durch chronische Entzündung:

- Exzision oder Resektion des Ulkus,
- Beseitigung von Stenosen, speziell im Pylorusbereich,
- Erhaltung oder Wiederherstellung der Duodenalpassage;

b) zur Korrektur der Funktionsstörung:

- Reduktion der überschießenden Säuresekretion im Nüchternzustand auf subnormale Werte,
- Reduktion des übermäßigen Magensaftvolumens,
- Erhaltung einer ausreichenden, reaktiven Säurebildung auf nutritive Reize (11),
- Erhaltung der Säurehemmfaktoren, und
- rhythmische Entleerung ins Duodenum.

Eine ausreichende Säurereduktion des Magens ist nur dann zu erreichen, wenn die Durchtrennung der Vagusfasern bis in die Übergangszone des Antrums ausgedehnt wird. Damit ist jedoch gleichzeitig ein deutlicher Motilitätsverlust verbunden, der zur Retention und Stase von Mageninhalt führt (19,90,94,106,111,132). Zur möglichst rezidivsichesten Säurereduktion werden dabei wenigstens zwei der drei Vagusäste am "Crowfoot" der kleinen Kurvatur des Magens durchtrennt, was jedoch automatisch die Hinzufügung einer Pyloroplastik notwendig macht, um eine ulzerogen wirksam werdende Säurebildung zu verhindern (8,104,105,107,108,113,131). Auch HEYMANN und STRUNZ (237) sind der Ansicht, daß die Denervierung des Magens über den distalen Grenzast des Vagus am Angulus hinaus, sowie, bei Deformierungen bzw. Stenosen im antropylorischen Bereich, bedingt durch chronische Entzündungen, eine Pyloroplastik mit oder ohne Ulkusexzision zur Wiederherstellung einer normalen Passage unumgänglich ist. Je stärker von proximal nach distal antrumwärts vagal denerviert worden ist, um so mehr steigt die Gastrinausschüttung postprandial aufgrund des steigenden Motilitätsverlustes des Antrums (94) und der daraus resultierenden Stase (131,132). Auch um die gesteigerte postprandiale Gastrinausschüttung zu verhindern, ist also eine zusätzliche Form- und funktionsgerechte Pyloroplastik als Drainageopera-

tion notwendig (106,107,108,111). Das Dilemma zwischen möglichen Rezidiven bei zu wenig ausgedehnter Ausschaltung der für die Säuresekretion verantwortlichen vagalen Fasern und postoperativen Stasebeschwerden nach zu radikalem Operationsvorgehen, läßt sich also nur umgehen, wenn eine adäquate SPV zur kompletten Ausschaltung der kephalischen Säuresekretionsphase mit einer form- und funktionsgerechten Pyloroplastik zur Regelung einer zeitgerechten Entleerung sowie zur Steuerung der gastrischen Phase kombiniert wird (110,111). Eine form- und funktionsgerechte Pyloroplastik ist jedoch nur bei noch vorhandener Motilität des Antrums sinnvoll und wirksam (111,132).

Die Technik der Pyloroplastik dient zur weitgehenden Erhaltung der Form des Magens durch sparsame Ulkusektomie und Entfernung organischer Stenosen bei gleichzeitiger Erhaltung der Duodenalpassage und um den Passagewiderstand von Antrum und Pylorus zu vermindern (237). Eine SPV mit Pyloroplastik soll einen annähernd normalen Entleerungsablauf im Magen sichern und gleichzeitig möglichst die Vermeidung eines duodeno-gastralen Refluxes gewährleisten (90,107,111,114). Die klassischen Methoden der Pyloroplastik nach HEINECKE-MIKULICZ, JABOULAY und FINNEY erlauben es so gut wie nicht, einen aktiv sich öffnenden und schließenden, konzentrischen Pylorusmuskel herzustellen (103,107,111).

Eine physiologische Ulkuschirurgie wird daher möglich, wenn u.a. die schweren Formveränderungen nur durch Minimalkorrekturen beseitigt werden, entweder

- nichtresezierend durch SPV und Ulkusexzision mit Pyloroplastik,
- durch distale Minimalresektion, oder
- durch mediale/proximale Minimalresektion (107).

Bei der offenen Pyloroplastik werden verschiedene Grade angewandt, je nach vorbestehender Schädigung der Pyloro.-Duodenalregion durch das Ulkus (die Ulcera, Stenose, Muskelveränderung, Verformung usw.) bzw. eine End-zu-End-Gastroduodenostomie bei Pylorektomie, falls diese noch möglich ist (107,113).

Über 80 % der Ulcus-duodeni-Patienten können ohne Resektionsverfahren operiert werden (113). Falls Ulcus duodeni oder Ulcus ventriculi nahe am Pylorus liegen, wird eine Pylorektomie oder "distale minimale Resektion" erforderlich, besonders bei Blutungen. Dabei ist die distale Antruminnervation immer in Gefahr. Auch das Vorgehen der Pylorektomie ist bei HOLLE und HOLLE (113) beschrieben. Es hat ebenfalls nur bei intakter Innervation des Antrums Erfolg (107).

Durch eine submuköse Pyloroplastik wird bei gleichzeitig voll erhaltener Antruminnervation die Dehnbarkeit der Pylorusmuskulatur wieder hergestellt und sich er-

weiternde und konstringierende Muskelbewegungen werden ermöglicht (107,111,113).

Durch eine offene Pyloroplastik werden in der präpylorischen Zone alle Wandschichten am Pylorus eröffnet. Eine Pyloroplastik soll die hypertrophische Muskulatur zwischen Antrum und Duodenum schwächen (107,111,113).

Das Verfahren der selektiv proximalen Vagotomie mit oder ohne Drainageoperation erreichte eine ziemlich weite Ausbreitung in der Therapie des chronischen Ulcus duodeni. Aufgrund vieler in den letzten Jahren veröffentlichter Langzeitstudien ergab sich, daß bei diesen nichtresezierenden Verfahren das relativ geringste Risiko an Nebenwirkungen, Komplikationen und Mortalität besteht (23,35,60,73,121,135,136,150,234,266).

4. Patienten und Methodik

Patienten mit endoskopisch gesichertem Ulcus duodeni wurden vor und nach einer SPV mit Pyloroplastik untersucht und die Nitrit- und Nitrosaminkonzentration der Nachtfraktion N (in ml Magensaft/10 min) gemessen. Diese Untersuchungen wurden von mir durchgeführt, um zur Diskussion des Krebsrisikos nach selektiv proximaler Vagotomie mit form- und funktionsgerechter Pyloroplastik beizutragen.

Des weiteren war die Gesamtkeimzahl (Bakterien) der Nüchternproben zu bestimmen. Außerdem wurde das Entleerungsverhalten von Patienten mit Ulcus duodeni vor und nach SPV mit Pyloroplastik untersucht. Hierbei interessierte ich mich besonders für die verschiedenen Ausführungen der Pyloroplastik wie

- submuköse Pyloroplastik,
- erweiterte offene Pyloroplastik,
- Pylorotomie.

Es wurde versucht, Zusammenhänge zwischen den verschiedenen Ausführungen der Pyloroplastik und den im Magen gefundenen Nitrit- bzw. Nitrosaminkonzentrationen sowie dem Entleerungsverhalten und einem möglichen duodenogastralen Reflux aufzuzeigen. Insgesamt wurden 129 Patienten untersucht mit einem durchschnittlichen Alter von 44 Jahren:

- 38 Pat. mit Ulcus duodeni (UD)
- 65 Pat. mit Ulcus duodeni postop. n. SPV m. Pyloropl.
davon:
 - 23 Pat. m. SPV u. submuköser Pyloroplastik,
 - 35 Pat. m. SPV u. erweiterter offener Pyloropl.
 - 7 Pat. m. SPV u. Pylorotomie
- 6 Pat. n. Billroth-II-OP
- 20 Pat. der Kontrollgruppe K
ohne gastroskopisch od. radiol. nachweisbare Erkrankung im Bereich des Gastrointestinaltraktes.

Bestimmt wurden folgende Parameter:

- Nitrosaminkonzentration,
- Nitritkonzentration,
- Nitrit-Gesamtmenge (in $\mu\text{g/ml}$ Magensaft/10 min)(TNO_R)
der Residualfraktion (R),
- BAO (Basal Acid Output),
- PAO (Peak Acid Output) sowie Gesamtsäuremenge (mEq/l)
nach Insulinstimulation bzw. PAO u. MAO
nach Pentagastrinstimulation

da ich mich für das Verhalten der Säuresekretion vor und nach der Operation und ihre Korrelation zur Nitrit- bzw. Nitrosaminkonzentration im Magensaft interessierte. Es wurde versucht, einen Zusammenhang zwischen pH-Wert der Nachtfraktion, der BAO und der Nitrosaminkonzentration bzw. der Nitritkonzentration und -menge im Magensaft zu finden. Auch die Gesamtbakterienmenge sowie die Zahl der nitratspaltenden Mikroorganismen pro Milliliter Magensaft wurden zu oben genannten Parametern in Relation gesetzt.

Methodik

Nach zwölfstündiger Nahrungskarenz wurde den zu untersuchenden Patienten eine duodenogastrale Sonde (Salem Sump Tube, Argyle, Div.of Sherwood Medical, Brunswick, St.Louis MO/USA, Best.Nr. MSH 218) über die Nase eingeführt (181,210,236). In Rücken- oder Linksseitenlage der Patienten erfolgte die kontinuierliche Absaugung des Magensaftes zunächst 10 Minuten lang des Nüchternaspirates, dann wurden weitere Magensaftportionen in

jeweils zehnminütigem Abstand abgesaugt und pH-Wert, Volumen, Säuregesamtmenge sowie BAO bestimmt. Anschließend erfolgte eine Pentagastrin- bzw. Insulinstimulation der Magensaftsekretion mit kontinuierlicher Sammlung von zehnminütigen Magensaftportionen über 60 bzw. 120 Minuten. Es wurden dabei PAO, MAO bzw. die Wasserstoffkonzentration in mEq/l bestimmt.

4.1. Magensekretion

a) Volumen

Die Menge der einzelnen Portionen wurde in graduierten Glaszylindern abgelesen

b) Säurebestimmung von pH und BAO

Der pH-Wert der einzelnen Magensaftfraktionen wurde mit dem automatischen Beckmann-pH-Meter (Modell 3560) gemessen. Mit Hilfe der MOORE'schen Umrechnungstabelle (169) wurde über dem gemessenen pH-Wert die Wasserstoffionenkonzentration pro Liter Magensaft geschlossen und die Gesamtsäuremenge pro 10 Minuten-Fraktion bestimmt.

Die Summe der Säuremenge sowie der Volumina der drei basalen zehnminütigen Fraktionen multipliziert mit 2 ergibt den BAO während einer Stunde (in mEq(h)).

4.2. Nitritbestimmung

Die Nitritbestimmung erfolgte aus dem Nüchternmagensaft nach der von ADRIAANSE und ROBBERS (1) beschriebenen Methode. Auch hierbei wurden sämtliche Glasbehälter wie bei Nitrosaminbehandlung beschrieben, vorbehandelt und auch Wasserdampf destilliert (KAMM et al.) (125).

Folgende Reagenzien wurden verwendet zur Erstellung der Eichkurve:

- Pufferlösung mit pH-Werten von 9,6-9,7
aus 0,67 M $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{NH}_4\text{OH}$,
- 0,1 NHCl -Lösung,
- Carrez-I-Lösung,
aus 150 g $\text{K}_4(\text{Fe}(\text{CN})_6 \times 3 \text{H}_2\text{O})$, aufgelöst in
1 Liter destilliertem Wasser,
- Carrez-II-Lösung,
aus 300 g $\text{ZnSO}_4 \times 7 \text{H}_2\text{O}$, aufgelöst in
1 Liter destilliertem Wasser,
- Cleve-Säure 1-7 - Reagens
- Sulfanilsäurereagens

Beide Reagenzien wurden zu gleichen Teilen gemischt bei Verwendung und nach Zugabe von 5 ml Pufferlösung 0,150 g NaNO_2 in 1 Liter destilliertem Wasser aufgelöst. Aus dieser Stammlösung wurden Volumina von 0,5, 10, 15, 25, 50 und 75 ml, jeweils in 200 ml Meßkolben gebracht,

jeweils mit 100 ml destilliertem Wasser, 2 ml Pufferlösung, 1 g Darco (Aktivkohle), 2 ml Carrez-II-Lösung und 2 ml Carrez-I-Lösung versetzt und bis zur 200 ml-Marke mit destilliertem Wasser aufgefüllt. Diese Ansätze wurden nach 10 Minuten langem Stehen filtriert mit einfachem Laborfilterpapier. Von diesen getrennten Lösungen wurden jeweils 10 ml in 25 ml-Kolben gebracht, 10 ml des Reagenzgemisches zugefügt und bis zur 25 ml-Marke mit destilliertem Wasser aufgefüllt. Die Inkubation der Kölbchen im Wasserbad bei 25-30°C betrug eine halbe Stunde. Anschließend erfolgte die Messung der Farbinintensität mit dem Beckmann-Spektrophotometer bei 530 nm in der 1 cm-Küvette mit Null-Ansatz als Referenzwert. Erstellung einer Eichkurve von Lösungen mit 1,2,3,5,10 und 15 $\mu\text{g NO}_2^-/25 \text{ ml}$. Berechnung der Regressionsgeraden zwischen ΔE und Konzentration an NO_2^- .

Messung von Nitrit aus dem Magensaft.

Hierzu wurden 1 ml Magensaft nach Messung des jeweiligen pH-Wertes mit dem Beckmann-pH-Meter mit 0,5 ml Pufferlösung, 0,5 g Aktivkohle und 5 ml Aqua dest. aus 10,5 ml Gesamtvolumen gebracht und 30 Minuten lang auf einem Rüttler geschüttelt. Anschließend Zugabe von 0,2 ml Carrez-II-Lösung vor 0,2 ml Carrez-I-Lösung zur Proteinausfällung und Auffüllung des Ansatzes auf 20 ml-Volumen mit Aqua dest. Diese Ansätze wurden 10 Minuten lang stehengelassen, geschüttelt und filtriert. An-

schließend Entnahme von 2 ml des filtrierten Ansatzes, Zugabe von 2 ml Farbreagenz, Auffüllen auf 5 ml im Reagenzglas. Gleichzeitig wurde der pH-Wert des Ansatzes durch Titrierung mit 0,1 N HCl zwischen 1,85 und 2,25 konstant gehalten. Zur Entwicklung der Farbe blieben die Probenansätze 30 Minuten lang im Wasserbad bei 25°C. Messung der Nitritkonzentration bei 530 mm Wellenlänge in Doppelbestimmung gegen nitritfreien Referenzwert (aus 2 ml Reagenz u. 3 ml Aqua dest.-Ansatz).

Aus der Eichkurve ergibt sich folgender Zusammenhang: zwischen gemessenem Extinktionswert bei 530 mm Wellenlänge und der Konzentration im Probenansatz pro 25 ml:

$$\text{Nitrit NO}_2^- \mu\text{g}/25 \text{ ml} = E_{530 \text{ mm}} \times 41.338$$

Die Multiplikation dieser Konzentration mit Faktor 2 ergibt die Nitritkonzentration pro ml Magensaft:

$$\text{Nitritkonzentration NO}_2^- \mu\text{g}/\text{ml MS} = E_{530 \text{ mm}} \times 82,676$$

Versuche zum Nachweis einer definierten Menge von Nitrit in sicher nitritfreiem Magensaft ergaben eine Wiederfindungsrate von etwa 98%.

4.3. Nitrosaminbestimmung

Die Bestimmung der Nitrosaminkonzentration aus dem Magensaft erwies sich zunächst als ziemlich schwierig. Es galt, eine Methode zu finden, um diese Stoffe ohne Zwischen- oder Nebenreaktionen während der Aufbereitung aus dem Magensaft zu extrahieren, zumal die N-Nitrosoverbindungen sehr schwierig, besonders in niedrigen Konzentrationen, zu entdecken sind (154).

Die Methodik besteht aus zwei Hauptarbeitsgängen:

- a) der Isolierung der N-Nitrosoverbindungen aus dem Magensaft,
- b) dem colorimetrischen Nachweis der Verbindungen im Photometer.

zu a):

Die Isolierung der N-Nitrosoverbindungen wurde nach der von HAWKSWORTH et al. (87), SCHEUNIG und ZIEBARTH (205), ZIEBARTH und SCHEUNIG (265), FINE und ROUNBEHLER (69) und WALTERS et al. (253) beschriebenen Methode vorgenommen:

"Nitrosamine sind in organischen Lösungsmitteln, wie z.B. Dichlormethan, in jedem Verhältnis löslich. Sie lassen sich aus wässrigen Lösungen verlustlos in jedes beliebige polare organische Lösungsmittel extrahieren, wobei Dichlormethan als inertes Lösungs- und Extraktionsmittel bei niedrigem Siedepunkt besonders günstig ist" (57).

Mehr als 95% der von ihnen untersuchten N-Nitrosoverbindungen konnten TELLING et al. (244) aus der wässrigen Phase in Dichlormethan (DCM) überführen (2,68). Auch ich verwendete DCM, da es sich für spurenanalytisches Arbeiten, bei denen sehr kleine Konzentrationen aus relativ großen Probenmengen zu bestimmen sind, bewährt hat (57). Ich konnte jedoch bei meinen Extraktionsverfahren aufgrund der hohen Probenanzahl nicht noch weitere Extraktionsschritte anschließen, daher blieben auch nach Abdampfen des Dichlormethans bei 50°C im Vacuum-Rotations-Verdampfverfahren neben möglichen N-Nitrosoverbindungen nahezu immer noch andere Stoffe aus dem Magensaft zurück, was bei der Bestimmung der Nitrosaminmengen mittels Extinktionswerten und Eichkurve zu berücksichtigen war.

"Nitrosamine sind Neutralstoffe mit großen Unterschieden im physikochemischen Verhalten" (57). Niedermolekulare Verbindungen sind relativ gut wasserlöslich und aufgrund ihres hohen Dampfdruckes z.T. extrem flüchtig. Je langkettiger die Verbindungen aufgebaut sind, um so weniger wasserlöslich und flüchtig und um so lipophiler verhalten sie sich. Sie lassen sich gut von basischen und sauren Begleitstoffen aus kompakten Medien abtrennen (57).

Vorgehen bei Bestimmung der Nitrosamine aus dem Magensaft:

Sämtliches vor Untersuchung der Proben verwendetes Labormaterial wurde vor Anwendung mit Chromschwefelsäure gereinigt und im Trockner aufbewahrt, um möglichst eine Artefaktbildung während der Aufarbeitung zu vermeiden. Unmittelbar vor Verwendung sämtlicher Glasbehälter wurden diese mit destilliertem Wasser, Säure (0,5 NHCl) und schließlich Aceton (57) gewaschen. Anschließend erfolgte die Trocknung der Geräte. Magensaftproben, die nicht sofort aufgearbeitet werden konnten, wurden mit 0,1 ml Methiolat (1:1000) (87) versetzt, um die Nitratreduktaseaktivität evtl. vorhandener Bakterien zu verhindern, und anschließend bei -10°C im Kühlschrank in braunen Glasbehältern aufbewahrt. Alle Reagenzien, auch Dichlormethan, waren sicher frei von Spuren Nitrosaminproben. Der Nachweis, ob sich während des Extraktionsverfahrens Nitrosamine neu bildeten, wurde durch Wiederfindungsversuche erbracht, die ausnahmslos Werte unter 100% ergaben. Jeweils 20 ml des Magensaftes (69,76) wurden nach Messung des pH-Wertes sowie Durchführung des Nitur-Testes (zur groben Orientierung, ob Nitrit vorhanden ist) zu 10% mit NaCl und zu 4% mit K_2CO_3 (31) versetzt, um durch Aussalzen von N-Nitrosoverbindungen deren Ausbeute zu erhöhen. Anschließend Ausschütteln bzw.

Zentrifugieren der Probe mit jeweils 20 ml Dichlormethan, Sammeln der DCM-Phase in einem Glaskolben, Trocknen über Na_2SO_4 (2-3 g) und Einengen der Dichlormethan-Phase im Vakuum-Rotations-Verdampfer bei $T = 50^\circ\text{C}$ zur Trockne. Die Rückstände wurden in 4 ml Eisessig aufgenommen und der Gehalt an Nitrosaminen nach Denitrosierung mit Bromwasserstoff photometrisch anhand einer Eichgeraden bestimmt. Als Nitrosamin-Standard wurde 1 g Substanz N-nitroso-N-methyläthylamin (Fa.SIGMA) mit einem Molekulargewicht von 88,110 g (d.h. $1\ \mu\text{g} = 0,1 \times 10^{-7}\text{ mol/ml}$ Probenlösung) zur Erstellung einer Eichkurve verwendet. Diese 1 g wurden in 100 ml Eisessig aufgelöst und aus dieser Stammlösung wurden Probenlösungen mit Konzentrationen von 1,2,4,8 und $10\ \mu\text{g}$ Nitrosamin pro ml hergestellt, entsprechend $0,1, 0,2, 0,4, 0,8$ und $1,0 \times 10^{-7}\text{ mol/ml}$ Probenlösung.

zu b):

Die colorimetrische Bestimmung der Probenlösung erfolgte nach der von EISENBRAND und PREUSSMANN (55) 1970 ausgearbeiteten Methode, mit der sowohl flüchtige als auch nicht flüchtige Nitrosamine nachgewiesen werden können (252, 254).

Die Methode nach EISENBRAND und PREUSSMANN (55) beruht auf der azidolytischen Spaltung der N-Nitrosogruppe im Medium HBr in Eisessig. Das abgespaltene NO^+ wird durch

Diazotierung von Sulfanilsäure und Koppelung mit
N-(Naphthyl)-ethylendiamin erfaßt.

Vorgehen nach EISENBRAND und PREUSSMANN (55,57):

HBr in Eisessig (40%), durch Verdünnen mit Eisessig
auf 3% eingestellt. Farbreagens zur Bestimmung von
Nitrit, aus gleichen Volumenanteilen von Sulfanilsäure
(1%) und N-Naphthyl-(1)-ethylendiaminomium-dichlorid
(Bratton-Marshall-Reagens) in 30% Essigsäure. Sämt-
liche Materialien wurden durch die Apotheke der Poli-
klinik der Universität München bezogen.

Arbeitsvorgang:

4,0 ml der Probenlösungen von 1,2,4,8 und 10 µg/ml der
Substanz N-Nitroso-N-methyläthylamin wurden in ein Rea-
genzglas pipettiert und mit einer 4% HBr-Lösung auf
8 ml aufgefüllt. Von jeder Probenlösung wird ein Doppel-
ansatz hergestellt. Anschließend Inkubation der Ansätze
für 3 Minuten im Wasserbad bei 50°C und gleich darauf
rasche Kühlung in einer Eis-Kochsalzmischung, bis das
Ausgangsvolumen im Reagenzglas - bei der 8 ml-Marke -
wieder erreicht ist. 2 ml dieser jeweiligen Ansätze wer-
den in ein Reagenzglas pipettiert, in das zuvor 2 ml des
Farbreagens zur 5 ml-Marke, nach 15 Minuten erfolgt
die Messung der Extinktion im Absorptionsmaximum bei
550 nm mit einem Beckmann-Spektralphotometer. Es wird

gegen einen Referenzwert gemessen, der mit den gleichen Reagenzien hergestellt wurde, statt der Probenlösung in Eisessig jedoch reinen Eisessig enthält. Jeweils Doppelbestimmung der einzelnen Probenlösungen. Während der letzten 15 Minuten vor Extinktionsmessung wird die rosa Verfärbung des Ansatzes, die auf der Diazotierungsreaktion von abgespaltenem Nitrit mit den Farbreagenzien beruht, schon deutlich sichtbar. Die Intensität einer Färbung wird colorimetrisch gemessen und ist in niedrigen Mengen direkt proportional zur Nitrosaminkonzentration der Probenlösung.

Für die verwendete Substanz N-Nitroso-N-Methyläthylamin ergibt sich theoretisch eine prozentuale Ausbeute der Nitrosaminspaltung von 100,3% bei obiger Methode der Bestimmung, allerdings aus einfacher Lösung (55,57).

Als Maß für die Empfindlichkeit der Methode wird die Menge an Substanz in $\mu\text{g/ml}$ Probenlösung angegeben, welche eine Extinktion von 0,1 in der 1 cm Küvette ergibt. Sie liegt bei meiner Eichsubstanz bei 1 $\mu\text{g/ml}$ Probenlösung (55,57). Nach Erstellung meiner Eichkurve lag die Menge, welche eine Extinktion von 0,1 in der 1 cm Küvette ergibt, bei 1,05 $\mu\text{g/ml}$. Somit ergibt sich bei der Berechnung der Konzentration an Nitrosaminen in der Probenlösung nach meiner Eichgerade folgende Beziehung:

$$\text{Nitrosamin } \mu\text{g/ml} = E_{550\text{mm}} \times 10,5$$

Auf dieser Gleichung beruhen sämtliche Angaben über Nitrosaminkonzentrationen in der Probenlösung bzw. im Magensaft.

Da zur Bestimmung der Nitrosaminmengen aus dem Magensaft noch zu berücksichtigen war, daß hierbei eine unbekannte Menge an N-Nitrosoverbindungen unbekannter Molekularzusammensetzung aus 20 ml Magensaft in DCM extrahiert und von dort erst in 4 ml Eisessig als Probenlösung aufgenommen wurden, ergibt sich folgende Berechnung:

$$\frac{C_{PL} \times 4 \text{ ml}}{20 \text{ ml}} = C_{MS}$$

C_{PL} (Konzentration der Probenlösung) ist die mittels der vorher genannten Gleichung errechnete Nitrosaminmenge, dabei ist

C_{PL} = Konzentration an Na/ml Probenlösung,

C_{MS} = Konzentration an Na/ml Magensaft.

Insgesamt fanden sich nur bei 4 Patienten N-Nitrosoverbindungen, was sich an einer makroskopisch sichtbaren Rosafärbung der Probenansätze zeigte. Sämtliche sonstige untersuchten Magensäfte wiesen keine Diazoreaktion in der Probenlösung auf, demnach waren Extinktionswerte zu messen, welche allerdings nicht auf abgespaltenem Nitrit beruhten, sondern sich durch andere, ebenfalls aus dem Magensaft in die Dichlormethanphase extrahierte Stoffe ergaben. Diese "blanden"

Extinktionswerte waren bei der Berechnung der Nitrosaminkonzentrationen mit zu berücksichtigen, so daß sich zwei Leerwerte ergaben (RICHTERICH)(88,S.119), nämlich

- der schon erwähnte Leerwert aus Eisessig statt Probenlösung plus restliche Reagenzien, und
- der Leerwert aus Magensaftextrakten plus Reagenzien ohne N-Nitrosoverbindungen.

Aus den Leerwerten, welche sich aus allen Magensaftprobenlösungen ohne Nitrosamine ergaben, wurde ein statistischer Mittelwert (einschl. einer Standardabweichung SD) errechnet, der bei der Bestimmung der Nitrosaminkonzentration ebenfalls berücksichtigt wurde.

Die vier ermittelten ΔE -Werte der Nitrösamin-haltigen Proben liegen mit Ausnahme eines Wertes zwischen 1Σ - und 2Σ -Bereichen. Ab einer Nitrosaminkonzentration von $1,4 \mu\text{g/ml}$ der Probenlösung wäre der gemessene ΔE -Wert sicher außerhalb des 2Σ -Bereiches ($\hat{=}$ einer Konzentration von $0,28 \mu\text{g Na/ml MS}$).

Aus diesen Berechnungen wird ersichtlich, wie schwierig es ist, solche minimalen Mengen an Nitrosaminen aus komplexem Probenmaterial wie z.B. Magensaft mit einiger quantitativer Richtigkeit hinreichend und reproduzierbar zu bestimmen.

Die Wiederfindungsrate einer Menge von 2 ml N-Nitroso-N-Methyläthylen-Eisessig-Lösung der Konzentration $2 \mu\text{g}$ Nitrosamin/ml, d.h. $4 \mu\text{g}$ Nitrosamin in 20 ml Magensaft nach Extraktion mit Dichlormethan, lag nach 10 Versuchen bei ca. 80%. Aus denselben Magensäften waren die Nitrosaminmengen auch nach längeren Zeiträumen (ca. 1/2 Jahr) noch in etwa der damals gemessenen Konzentration nachweisbar. Der Vorteil der Bestimmung der N-Nitrosoverbindungen nach der von EISENBRAND und PREUSSMANN 1970 ermittelten Methode liegt im Gegensatz zu vielen anderen beschriebenen darin, daß diese Methode selektiv empfindlich mit der N-NO-Gruppierung innerhalb des Moleküls reagiert.

Das Hauptproblem bei dieser vorgenannten Methode zur Extraktion der N-Nitrosoverbindungen aus menschlichen Sekreten wie z.B. dem Magensaft, liegt in der Gewinnung eines Nitrosaminextraktes, welcher möglichst frei ist von sonstigen im Magensaft noch vorhandenen Stoffen, z.B. Glykoprotein, Aminosäuren u.ä., die bei der Extinktionsmessung teilweise ganz erheblich interferieren können.

4.4. Bakterien

Bestimmung der Gesamtkeimzahl bzw. der Zahl der Nitratspaltenden Mikroorganismen pro ml Magensaft:

Aus der nasogastralen Sonde wurden mittels steriler 20 ml-Einmal-Spritze einige Milliliter des Magensaftes abge-

zogen und der pH-Wert bestimmt. Dann Abfüllung in Transportgefäße für Aerobier und Anaerobier und sofortiger Transport in das bakteriologische Labor der Poliklinik der Universität München zur Keimart- und Keimzahlenbestimmung.

Methodik der Keimbestimmung:

Bebrüten der Magensaftproben auf verschiedenen Kulturmedien für 48 Stunden und Identifizieren der Keimarten nach ihren biochemischen Eigenschaften wie auch von anderen Autoren beschrieben (129,178,181,210,211,236). Anschließend erfolgte bei 18 Patienten auch eine Keimzählung pro Milliliter Magensaft.

4.5. Magenentleerung

Von einigen Patienten vor und nach SPV mit Pyloroplastik wurde eine szintimetrische Bestimmung der Magenentleerung sowie die Messung des duodenogastralen Refluxes mittels Gammakamera durchgeführt. Die postoperativen Patienten wurden dabei aufgeteilt in nachstehend aufgeführte Gruppen:

- SPV + submuköse Pyloroplastik (n=19),
- SPV + erweiterte offene Pyloroplastik (n=23)
- SPV + Pylorotomie (n=7)

Es interessiert hierbei der Zusammenhang zwischen pH-Wert, Entleerungsverhalten, Nitritkonzentration und Vorkommen eines duodenalen Refluxes. Dabei versuchte ich, einen Zusammenhang zwischen Reflux von Duodenalinhalt aus dem Magen und intragastraler Nitritkonzentration zu finden und mit der jeweiligen Art der Drainageoperation in Beziehung zu setzen, und zwar nach den vorgenannten Entleerungsparametern.

Das Magenentleerungsverhalten wurde von LEISNER untersucht. Die Methode der Magenentleerungszeit-Messung ist u.a. auch bei HOLLE, F. und HOLLE, G. beschrieben (112), ebenso bei LEISNER (151). Dabei werden als wesentliche Parameter die Zeit, die zur Entleerung der Hälfte der aufgenommenen Testmahlzeit benötigt wird ($T_{50\%}$), und der Anteil des Mageninhalts, der nach 30 Minuten noch szintigraphisch nachweisbar ist, gemessen (Ret. 30 min). Während des Entleerungsvorganges dabei eventuell auftretende Regurgitation von Duodenalinhalt wird oszilloskopisch in graphischer Kurve als Refluxwellen dargestellt.

- 4.6. Schließlich interessierte ich mich für einen Zusammenhang zwischen Zeitabstand Δt nach SPV + PP und gefundener Nitrit- bzw. Nitrosaminkonzentration im Magensaft. Es wurde versucht, eine Prognose über intragastrale Nitritmengen im Laufe der Zeit nach der Operation zu machen.

4.7. Statistik

Zur Statistik wurde der Student-t-Test herangezogen, sowie die Tabellen aus "Documenta Geigy" (41).

5. Ergebnisse

5.1. Nitrit- und Wasserstoffionen-Konzentration (pH bzw. BAO)

Es zeigte sich eine deutliche Abhängigkeit der Nitritkonzentration bzw. der Nitritgesamtmenge TNO_R (Total Nitrite Output in $\mu\text{g}/10 \text{ min}$) von der Wasserstoffionen-Konzentration (pH-Wert) (Abb. 1a, 1b) bei sämtlichen untersuchten Patienten. Ab pH-Wert über 6, auch innerhalb der magengesunden Kontrollgruppe, ist ein sprunghafter Anstieg der Nitritkonzentration zu verzeichnen. Bei pH-Werten unter 4 waren die Nitritkonzentrationen noch relativ niedrig, ab pH-Werten über 4, welche meistens bei den resezierten Mägen zu finden waren, stiegen die Nitritmengen deutlich bei allen untersuchten Gruppen an (253, 256, 257). Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch andere Autoren (37, 74, 129, 175, 181, 182, 193, 210-214, 258). Dieser Zusammenhang wurde bei Korrelation der Nitrit-Meßwerte mit der BAO noch deutlicher, was auch von PUGLIESE et al. (179) berichtet wird. Je niedriger die BAO, um so höher die Nitritkonzentration. Die TNO_R ist zusätzlich auch von der Menge des Nüchternvolumens abhängig, woraus sich auch die unterschiedlichen Mengen

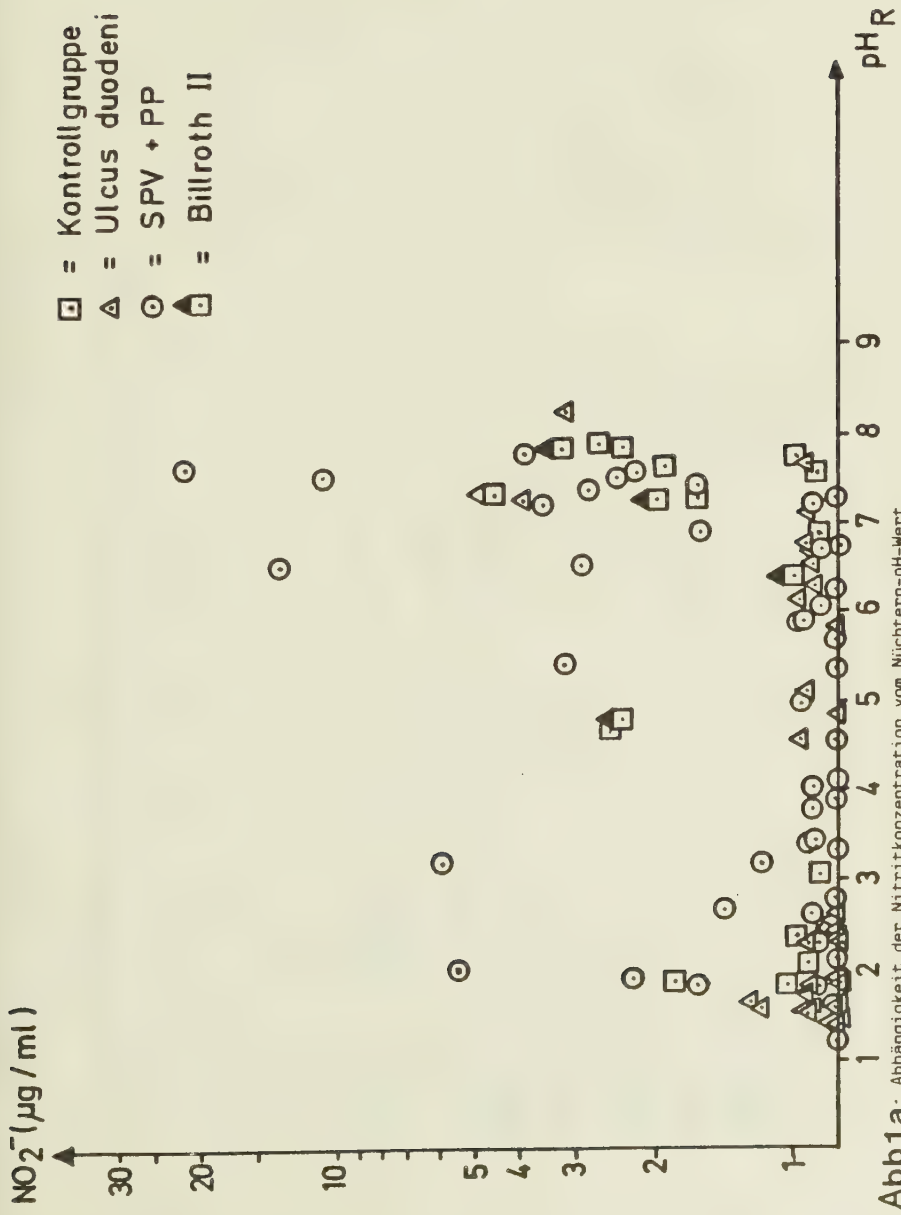


Abb1a: Abhängigkeit der Nitritkonzentration vom Nüchtern-pH-Wert

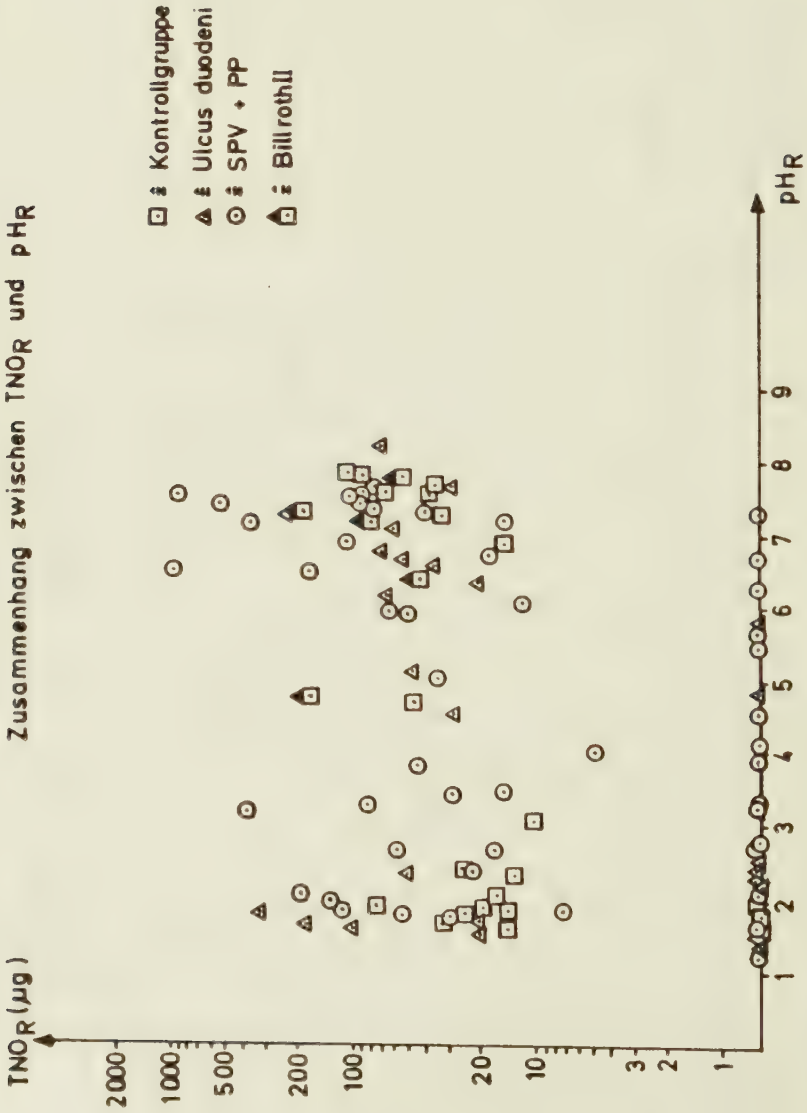


Abb 1b Zusammenhang zwischen Nüchtern-pH-Wert und Nitritgehalt im Magensaft

an Nitrit pro 10 Minuten bei den untersuchten Gruppen K, Ulcus duodeni und SPV+PP erklären (Abb.2a). Das Residualvolumen nimmt nach SPV +PP im Vergleich zu Ulcus duodeni deutlich ab (von $75,95 \pm 12,48$ bei UD auf $54,70 \pm 7,25$ nach SPV+PP). Auch innerhalb der Pyloroplastikformen zeigt sich eine Abnahme des Residualvolumens, je tiefgreifender der Eingriff am Pylorus war (Abb.2b).

Untersucht man die verschiedenen Pyloroplastikarten wie submuköse, erweiterte offene Pyloroplastik und Pylor-ektomie im Hinblick auf die Nitritkonzentrationen, so zeigt sich hierbei eine steigende Tendenz mit Stärke des operativen Eingriffs am Pylorus, d.h. bei Pylor-ektomie fand sich eine nahezu dreimal so hohe Nitritkonzentration als nach submuköser Pyloroplastik ($2,69 \pm 1,02$ vs. $0,90 \pm 0,19$ $\mu\text{g/ml}$), obwohl hierbei kaum Unterschiede in der Wasserstoffionen-Konzentration zu erkennen waren. Deshalb wollte ich auch dem Entleerungsverhalten bei diesen drei Verfahren nachgehen, um eventuell darin eine Erklärung hierfür zu finden.

Bezüglich des pH-Wertes fanden sich zwischen K und SPV + PP kaum Unterschiede; er liegt jeweils bei 4 ($4,29 \pm 1,02$ bzw. $4,58 \pm 0,54$), Bei Ulcus duodeni bei 3 ($3,33$). Dementsprechend sind die Unterschiede bezüglich der Nitritkonzentration zwischen K und SPV+PP nicht signifikant ($1,17 \pm 0,08$ bzw. $1,47 \pm 0,18$ $\mu\text{g/ml}$), bei UD lag

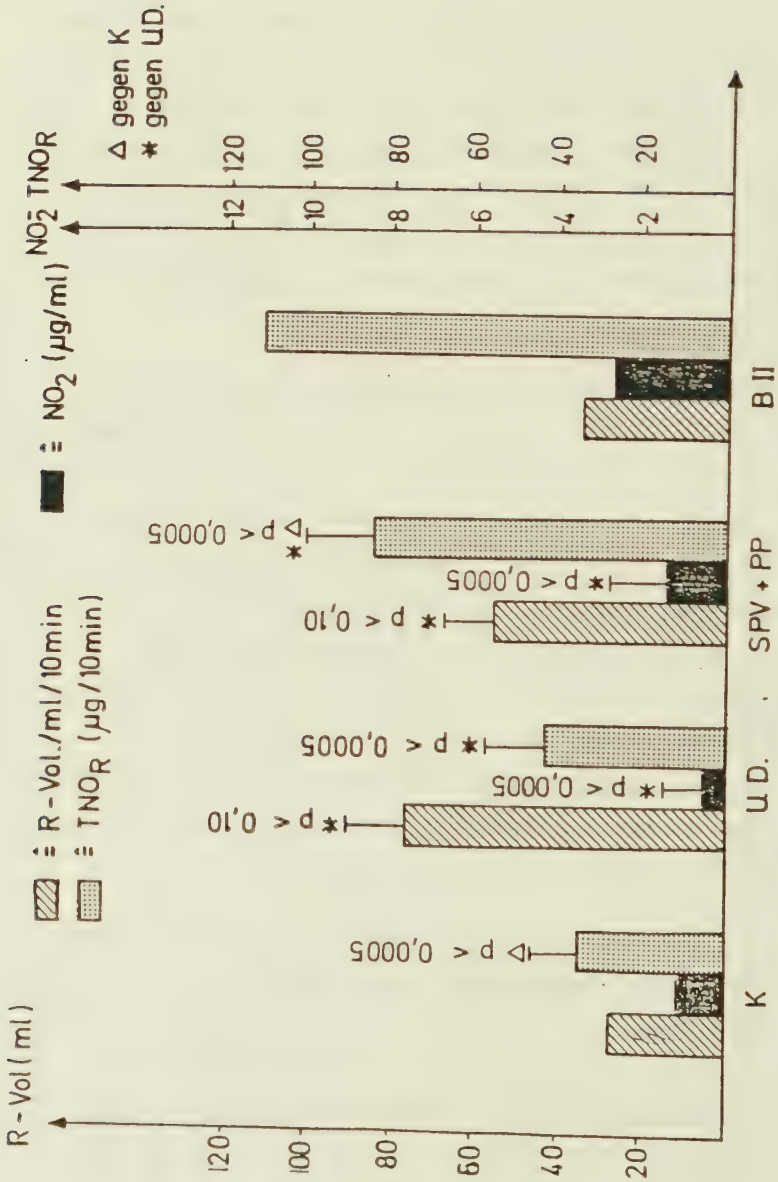


Abb 2a: Nitritgehalt im Nuchternmagensaft bei magengesunden Kontrollpersonen und UD-Patienten vor und nach SPV und PP

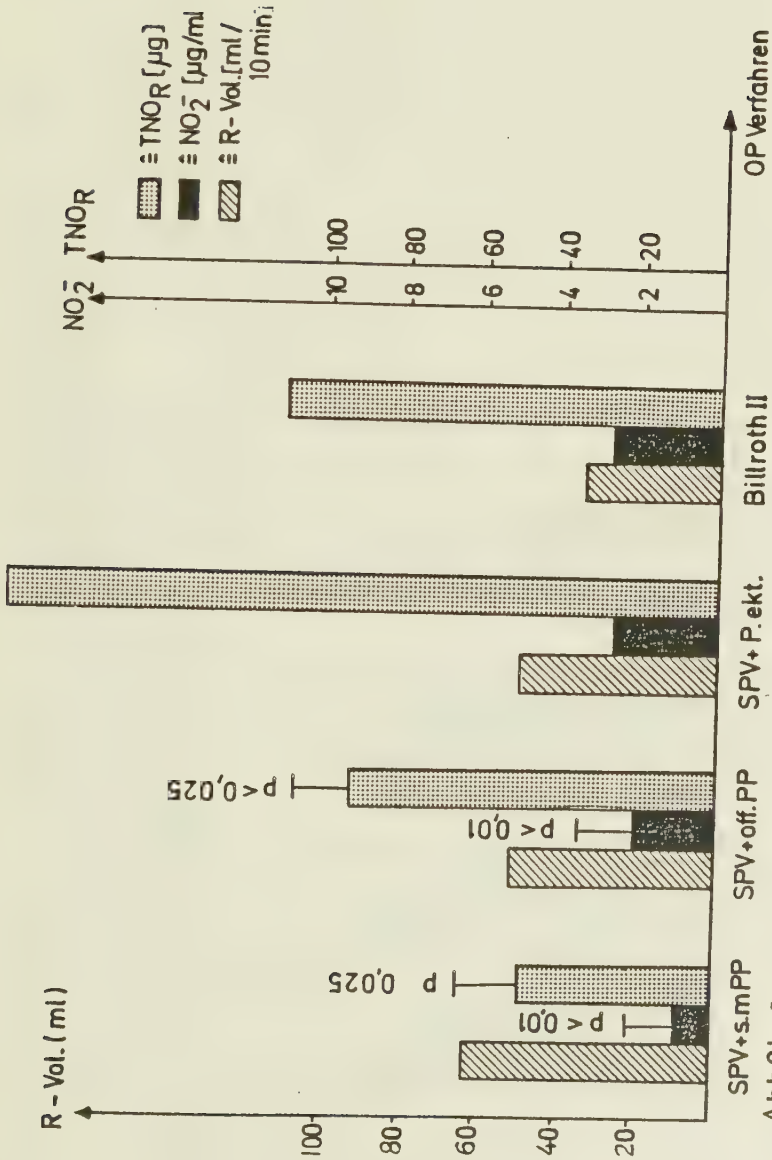


Abb 2b: Zusammenhang zwischen Nüchternvolumen und der Nitritmenge bei den verschiedenen Pyloroplastik-Verfahren und bei Billroth-II

die mittlere Nitritkonzentration jedoch deutlich niedriger, nämlich bei $0,53 \pm 0,10 \mu\text{g/ml}$ ($p < 0,0005$).

Durch Bestimmung des mittleren pH-Wertes bei den drei Gruppen ließ sich dieses Verhalten nicht allein erklären; bezog man die Basalsekretion mit ein, so war diese bei SPV+PP jedoch deutlich niedriger als bei UD ($0,16 \pm 0,72$ bzw. $2,24 \pm 0,14$) (Abb.4a, 4b). SCHLAG et al. (258) und SCHUMPELICK und SCHASSAN (223) fanden nach Vagotomie und Drainageoperation relativ häufig niedrigere pH-Werte um 4 mit entsprechend niedrigen Nitritmengen.

Der Nitritgesamtgehalt (TNO_R) war jedoch bei SPV+PP signifikant höher als bei K und UD ($83,90 \pm 11,65 \mu\text{g}/10 \text{ min}$ vs $34,4 \pm 8,11 \mu\text{g}/10 \text{ min}$ bei K und $42,80 \pm 6,48 \mu\text{g}/10 \text{ min}$ bei UD, $p < 0,0005$), was sich auch durch die Volumenverhältnisse erklären läßt (Abb.3 U 2a).

In der Gruppe BII lagen die Nüchtern-pH-Werte um 6,60 die BAO bei 0 und dementsprechend die Nitritkonzentration mit $2,74 \pm 1,23$ bzw. TNO_R mit $111,40 \pm 49,82$ am höchsten gegenüber allen anderen Gruppen (Abb.5). Ähnliche Ergebnisse berichten auch andere Autoren (175,193,210-214).

Nach Stimulation mit Pentagastrin bzw. Insulin fanden sich bei SPV+PP gegenüber UD deutlich reduzierte Säuresekretionswerte, die Pentagastrinstimulation bei BII-Patienten erbrachte erwartungsgemäß keine Säuresekretion mehr. Trotz deutlicher postoperativer Reduktion

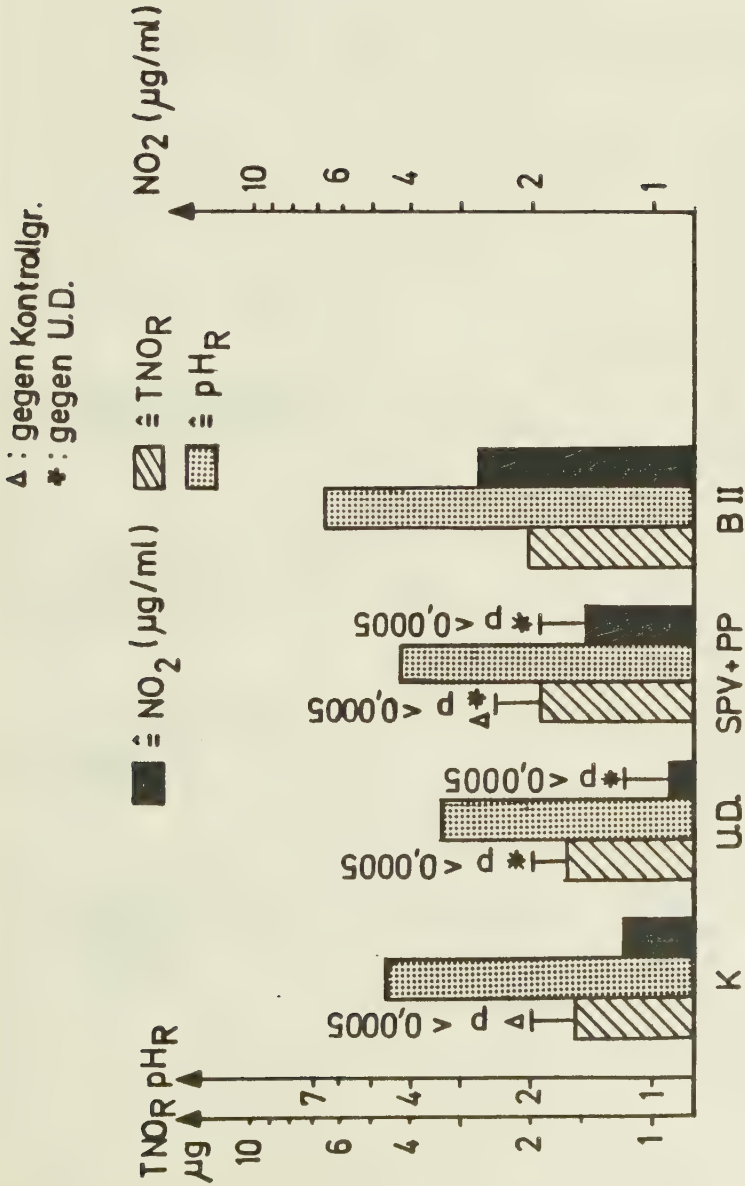


Abb 3: Nüchtern-pH-Wert und Nitritgehalt bei magengesunden Kontrollpersonen und U.D.-Patienten vor und nach SPV und PP

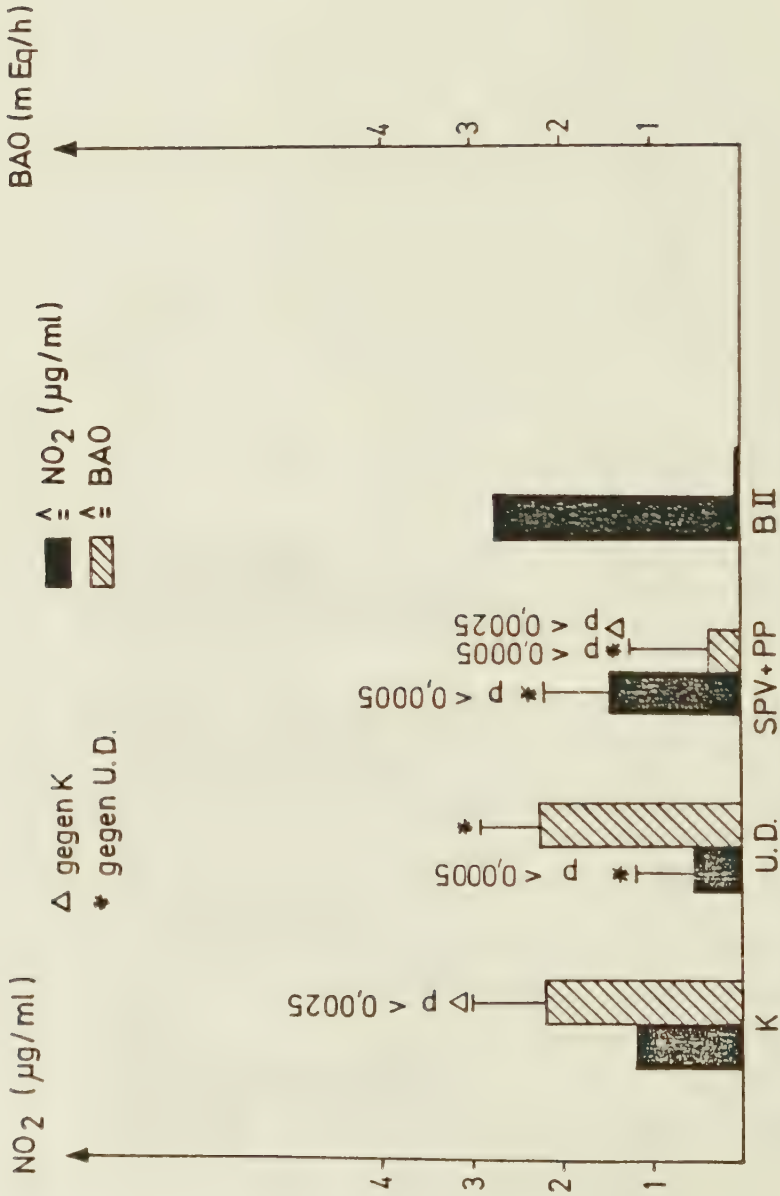


Abb 4a : Signifikante Zunahme der Nitritkonzentration Nach SPV und PP

der Säuresekretion sowohl basal als auch nach Stimulation mit Insulin bzw. Pentagastrin ist jedoch kaum ein Unterschied zwischen SPV+PP und K bezüglich der Nitritkonzentration festzustellen.

Im Gegensatz zu RUDELL et al. (193) und SCHLAG et al. (212) fanden sich bei mir kaum Unterschiede zwischen K und SPV+PP bezüglich pH und Nitritkonzentration, während diese in der Gruppe UD deutlich niedriger lag. RUDELL et al. (193) fanden dagegen kaum einen Unterschied bezüglich der Nitritkonzentration und dem Nüchtern-pH-Wert bei UD-Patienten und der Kontrollgruppe. Es kommt dabei wohl eindeutig auf die bei beiden Gruppen gefundenen mittleren pH-Werte an. So unterteilten WALTERS et al. (256) gesunde Probanden in zwei Gruppen: Patienten mit normal saurem Nüchternmagensaft und solche mit zu wenig Säure. Die normal sauren Magensaftproben der gesunden Probanden unterschieden sich dabei in ihrem Nitritgehalt und pH-Wert kaum von denen der UD-Patienten. Die Nitritkonzentrationen im normal sauren Magen sind im allgemeinen niedrig. Bei meinen Untersuchungen des Nüchtern-pH-Wertes sowie des Residualvolumens und der BAO waren deutlich intra- und interindividuelle Schwankungen der Meßergebnisse innerhalb der jeweiligen Gruppe festzustellen zum jeweiligen Zeitpunkt des Meßvorganges: manchmal lagen die Unterschiede um ein Vielfaches auseinander.

Zu ähnlichen Ergebnisse gelangten auch TROIDL et al. (249), KEIGHLEY et al. (129), LEHMANN et al. (150), WATT et al. (258) und EMAS (59). TROIDL et al. (249) fanden im Einzelfall auch bei der stimulierten Sekretion intraindividuell starke Variationen. Ähnliches war auch bei mehrmaliger Bestimmung von Nitrit im Residualsekret bei einzelnen Patienten festzustellen. So fanden sich beispielsweise bei ein und demselben Patienten einmal eine Nitritkonzentration von nur 0,50 $\mu\text{g/ml}$, ein anderes Mal von 10,5 $\mu\text{g/ml}$ Magensaft. Entsprechend verhielten sich auch pH- und BAO-Werte.

Es interessierte mich auch bei einigen Patienten das Verhalten des intragastralen Nitrits nach Stimulation der Säuresekretion. So stieg bei einem Patienten die Nitritkonzentration vom Nüchternwert 3,8 $\mu\text{g/ml}$ auf 22 $\mu\text{g/ml}$ 10 Minuten nach Stimulation mit Pentagastrin (pH-Wert dieser Fraktion 5,89). Dies läßt neben der möglichen intragastralen Nitritentstehung auch an aktive Sekretion durch die Zellen der Magenschleimhaut denken. WALTERS (256) hingegen berichtet über kaum veränderte intragastrale Nitritkonzentrationen der einzelnen Fraktionen nach Pentagastrinstimulation.

5.2. Nitrosamine

Mit der von mir angewandten Methode konnte ich weder bei K- noch bei UD-Patienten präoperativ irgendwelche N-Nitrosoverbindungen in der Residualfraktion feststellen, was im Gegensatz zu den Ergebnissen anderer Autoren steht (129, 181,182,210-213). So fanden REED und LAKRITZ et al.(137,181,182) auch bei pH-Werten von 1,0 - 1,5 geringe Mengen an Nitrosaminen, welche allerdings wohl nicht durch bakterielle Reduktase entstanden sind.

In der Gruppe der mit SPV+PP operierten Patienten ließen sich unter 64 Patienten lediglich in drei Fällen N-Nitrosoverbindungen nachweisen, bei diesen lag der Nüchtern-pH-Wert deutlich über 6, die BAO lag bei 0, weder mit Insulin noch mit Pentagastrin war - mit Ausnahme eines Patienten - hierbei eine nennenswerte Säuresekretion hervorrufbar. Zwei Patienten davon waren mit SPV und erweiterter offener Pyloroplastik behandelt worden, ein Patient mit SPV und Pylorektomie. Der Operationszeitpunkt lag hierbei zwischen 2 und 96 Monate zurück (2,42,96 Monate). Die Nitritkonzentrationen lagen bei diesen Patienten deutlich über dem sonst gemessenen Mittelwert (bei 21,3, 3,6 bzw. 13,4 µg/ml Magensaft. Die wesentlichen Daten dieser drei Patienten sind in Tabelle 1 dargestellt. Bei einem 36-jährigen Patienten, der wegen rezidivierender Ulcera duodeni mit SPV+Pylorektomie, mobiler Anastomose und Gastrojejunostomie operiert worden war, wurde die höchste Nitrosaminkonzentration gefunden.

Tab.1: Zusammenfassung der wesentlichsten Daten
von 3 Patienten mit erweiterter offener Pyloroplastik bei SPV

	Pat.1/44 Jahre männlich	Pat.2/58 Jahre männlich	Pat.3/33 Jahre männlich	
pH _{nü}	7,58	7,21	6,52	(Log 10) -
Vol _N	40	100	70	ml
BAO	Ø	Ø	Ø	mEq/l
*MAO _p	0,89	1,39	.-	mEq/l
*PAO _p	1,48	2,54	.-	mEq/l
*PAO _J (H ⁺)	Ø	1,37	13,52	mEq/l
mEq/l _J	Ø	5	23	mEq/l
NO ₂ ⁻	21,3	3,6	13,4	µg/ml
TNO	852	360	938,7	µg/10 min
N-Nitroso- verbindg.	0,22	0,04	0,13	
T _{50%}	6	40	18	min
Ret. _{30'}	20 %	79 %	21 %	%
duodeno- gastr.Reflux	.-	.-	.-	
Keime	vergr.Streptokokken Mikrokokken Akinetobacter Calcoaceticus	Keime d.üblichen Rachenflora	.-	Keimzahl/ml
Zeit nach Operation	2 Mo.	42 Mo.	96 Mo.	Monate

Tab.2: Zusammenfassung der wesentlichsten Daten
von 1 Patienten mit SPV + Pylorektomie u. Gastrojejunostomie

Patient/36 Jahre männlich		
pH _{nü}	6,24	(Log 10)-
Vol _{nü}	50	ml
BAO _J	0	mEq/h
PAO _J	0	mEq/h
(H ⁺) _J	0	mEq/h
NO ₂ ⁻	28	µg/ml
TNO	1400	µg/10 min
N-Nitroso- verbindg.	0,33	µg/ml
T _{50%}	8	min
Ret. 30'	7,2 l	%
duodeno- gastr.Reflux	+	
Keime	Keime d.Übl. Mundflora Citrobacter Freundii	Keimzahl/ml
Zeit nach Operation	12 Mo.	Monate

Nur bei einem Patienten (Tab.2) war ein duodenogastraler Reflux szintimetrisch nachweisbar zum damaligen Meßzeitpunkt. Im Gegensatz zu anderen Autoren (50) konnte ich bei den untersuchten magengesunden Kontrollpersonen keine N-Nitrosoverbindungen im Magensaft finden. Dies dürfte durchaus auch an den von den Autoren verwendeten Methoden liegen (2,3,65,196), die möglicherweise wesentlich unspezifischer für N-Nitrosamine sind. SCHLAG et al. (210) fanden z.B. eine mittlere Nitrosaminkonzentration bei Gesunden von $0,55 \pm 0,21 \mu\text{g/ml}$ Magensaft! Auch in meinen Untersuchungen zeigte sich ein positiver Zusammenhang zwischen der Nitrit- und der Nitrosaminkonzentration im Nüchternmagensaft. Intra-gastral mußte jedoch ein Vielfaches an Nitrit vorhanden sein, damit überhaupt Nitrosoverbindungen nachweisbar waren, was mit den Untersuchungen von MIRVISH (166) und ZIEBARTH (263,264) übereinstimmt. Außerdem waren diese Verbindungen bei mir ausnahmslos nur im alkalischen Magensaft nachweisbar, was eine bakterielle katalysierte Synthese nahelegt.

Bei den untersuchten 5 BII-Patienten konnten trotz alkalischem pH-Milieu und nachgewiesenem Nitrit keine Nitrosamine gefunden werden, wie von anderen Autoren beschrieben (181,182,193,210-214). Dies könnte auch an der zu geringen Fallzahl liegen. Es zeigt sich also auch eine starke Abhängigkeit der Höhe der Nitrosaminkonzentration, ebenso wie der Nitritkonzentration von der Wasserstoffionen-Konzentration.

STURNIOLO et al. (238), KEIGHLEY et al. (129) und LAKRITZ (137) fanden dagegen keine eindeutige Korrelation zwischen Nitritkonzentration und gemessenem pH-Wert, ebensowenig zwischen der Nitrosaminkonzentration und dem pH-Wert. Auch ergab sich aus ihren Untersuchungen kein Zusammenhang zwischen der Magenerkrankung und dem jeweiligen Nitrosamingehalt im Magensaft (129,137). REED et al. (181) fanden eine Tendenz zu steigender intra-gastraler Nitrosaminkonzentration mit steigendem Alter, was wohl an der im Alter häufigeren Achlorhydrie des Magens liegt (97).

In 3 von 4 nitrosaminhaltigen Magensaftproben waren auch Bakterien nachweisbar, hauptsächlich aus der Oralflora wie z.B. vergrünende Streptokokken, Mikrokokken, Neisserien, *Fusobacterium fusiforme* und andere Keime, die unter günstigen Bedingungen zur Nitratspaltung fähig sind.

5.3. Bakterielle Besiedlung:

Keimzahl und -art, Wasserstoffionen-Konzentration

Auch die Bakterienflora war zu untersuchen, um einen Zusammenhang zur Nitrit- und Nitrosaminsynthese zu finden. Bei einigen Patienten wurde gleichzeitig eine Keimzählung durchgeführt. Die Meßergebnisse einer parallel-laufenden Keimzählung (nicht Keimartenbestimmung) in der Chirurgischen Poliklinik der Universität von FALTER

wurden hierbei mit freundlicher Genehmigung mitübernommen:

UD	n = 20
SPV+PP	n = 20
K	n = 18
BII	n = 16

Aus labortechnischen Gründen konnten in meiner Studie aus nur 18 Magensaftproben die Gesamtkeimzahl bzw. die Zahl der Nitratspalter bestimmt werden und die Keimarten aus insgesamt 37 Proben:

UD	n = 7
SPV+PP	n = 25
BII	n = 5

Nach meinen Untersuchungen waren 65% der Proben aus der Kontrollgruppe und 64,8% aus der UD-Gruppe bakteriell kontaminiert. Nitratspaltende Bakterien waren dabei in der Kontrollgruppe in 35%, bei der UD-Gruppe jedoch nur in 16% nachweisbar. 90% der Proben der Gruppe SPV+PP waren bakteriell kontaminiert, 80,3% davon enthielten nitratspaltende Bakterien. In der BII-Gruppe enthielten sämtliche Proben nitratspaltende Keime (mittlere Gesamtkeimzahl $10^{5,73}$, Anzahl der Nitratspalter $10^{5,49}$ Keime pro ml Magensaft)

SCHUMPELICK und SCHASSAN (223) konnten in 80% der resezierten Mägen ein breites Spektrum oraler und fäkaler Mikroorganismen nachweisen, was nach DRASAR et al. (46) und GIANELLA et al. (74) auf eine zu geringe Säuresekretion hinweist.

Nur weniger als 10% der vagotomierten Mägen waren jedoch - im Gegensatz zu meinen Untersuchungen - unabhängig von der Art der Pyloroplastik bakteriell kontaminiert. DEANE et al. (36) fanden nach Vagotomie mit Drainageoperation nur in 26% der Fälle eine Gesamtkeimzahl größer als 10^4 Keime/ml. MUSCROFT et al. (175) fanden nur bei 3,4% der Magensaftproben mit pH-Werten zwischen 1 und 3 Nitrat-reduktase-positive Bakterien. Diese waren dagegen in 89,5% der Aspiarte mit pH 5 bis 8 zu finden. Somit ergibt sich also auch bei meinen Untersuchungen eine hohe Korrelation zwischen dem pH-Wert und der Anzahl der Bakterien, besonders auch der Nitratspalter, da auch in meinen Untersuchungen die alkalischen Magensäfte der BII-Gruppe mit pH-Werten um 6 sämtlich in Konzentrationen größer als 10^5 Keime/ml bakteriell kontaminiert waren.

Die deutliche Zunahme der Nitratspalter mit steigendem intragastralem pH-Wert geht parallel zur steigenden Nitritkonzentration (28,85,86). Demnach erklärt die vermehrte Anzahl nitratspaltender Keime auch möglicherweise die deutlich erhöhte intragastrale Nitritkonzentration der BII-Gruppe bei meinen Untersuchungen, was mit den Berichten anderer Autoren (36,175) übereinstimmt. Allerdings ist hierbei nach meinen Untersuchungen die Korrelation zwischen Nitratspalter und Nitritkonzentration nicht so eindeutig wie die zwischen Nitratspalter und intragastralem pH-Wert (Abb.5 u. 6) oder der BAO (Abb.7). Trotz einer

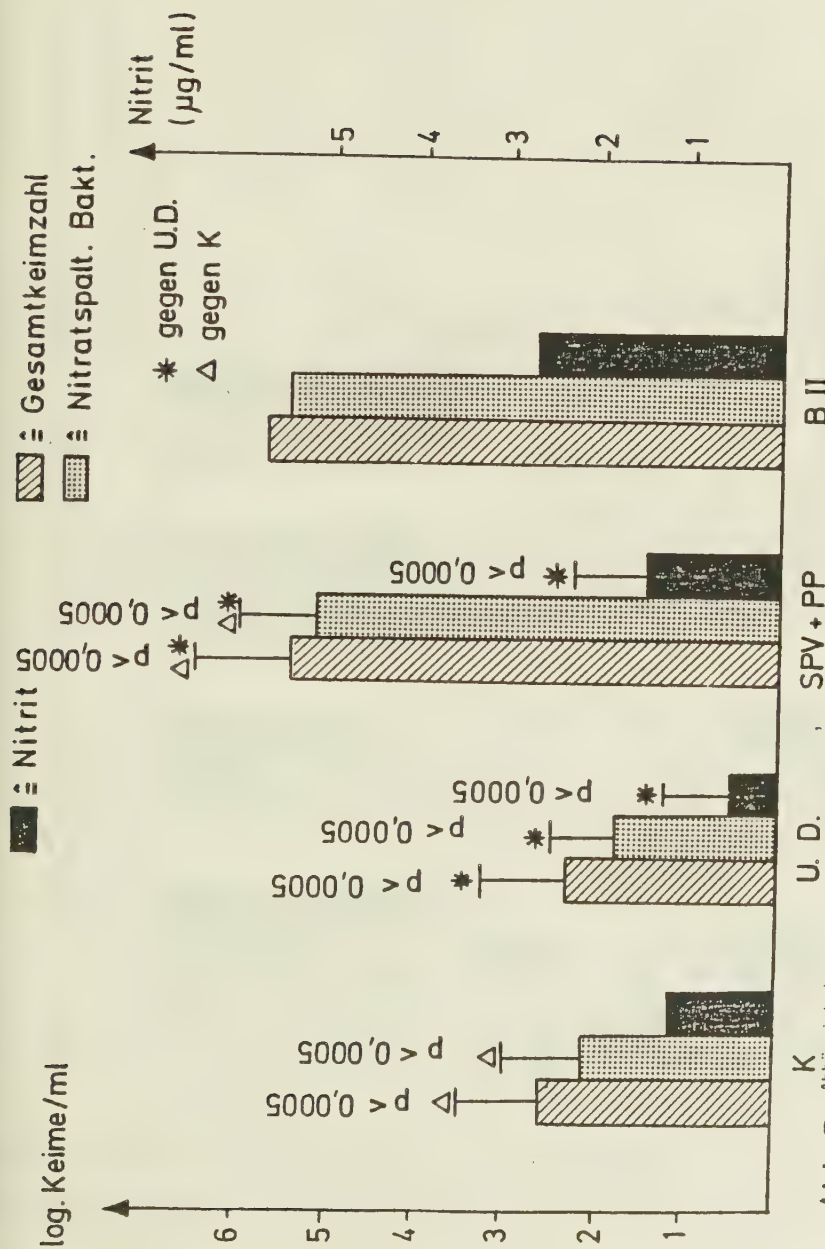


Abb 5: K U. D. , SPV + PP B II

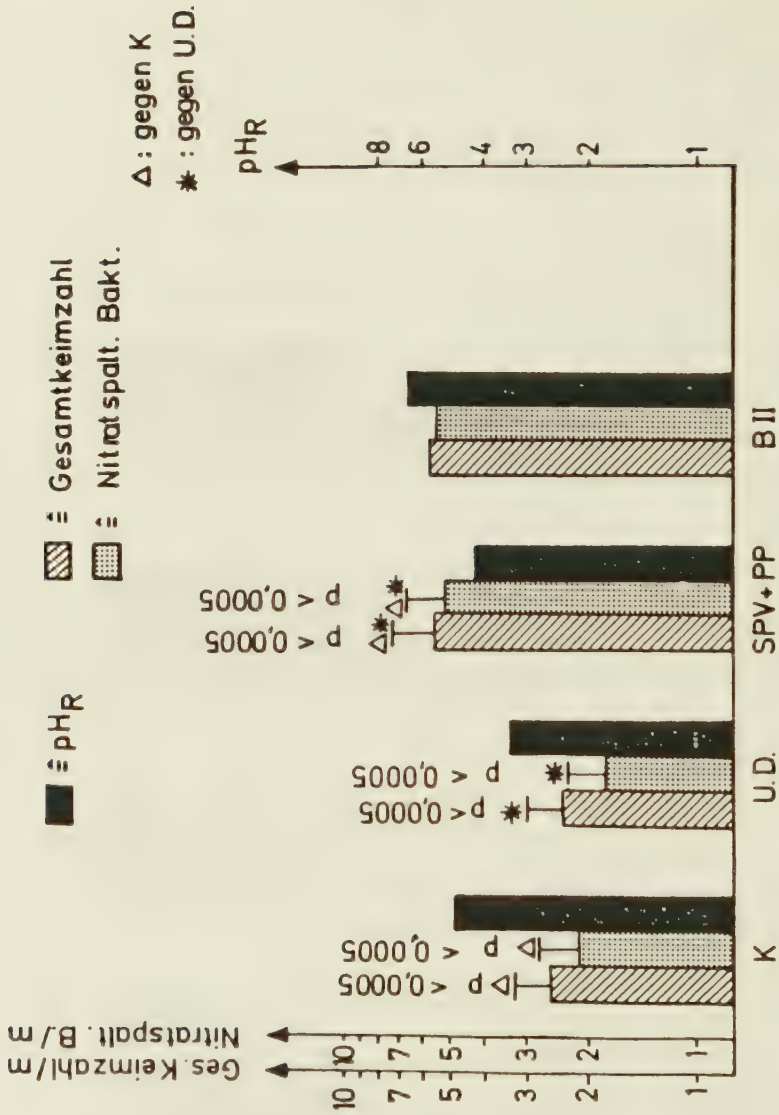


Abb 6 : Gesamtkeimzahl und Anteil an nitratspaltender Bakterien bei UD-Patienten vor und nach SPV und PP, im Vergleich zu einer mangelgesunden Kontrollgruppe

Ges. Keimz./h
Nitratsp.B./m

 ≡ Gesamtkeimzahl
 ≡ Nitratspalt. Bakt.
 ≡ BAO

Δ : gegen K
 * : gegen U.D.

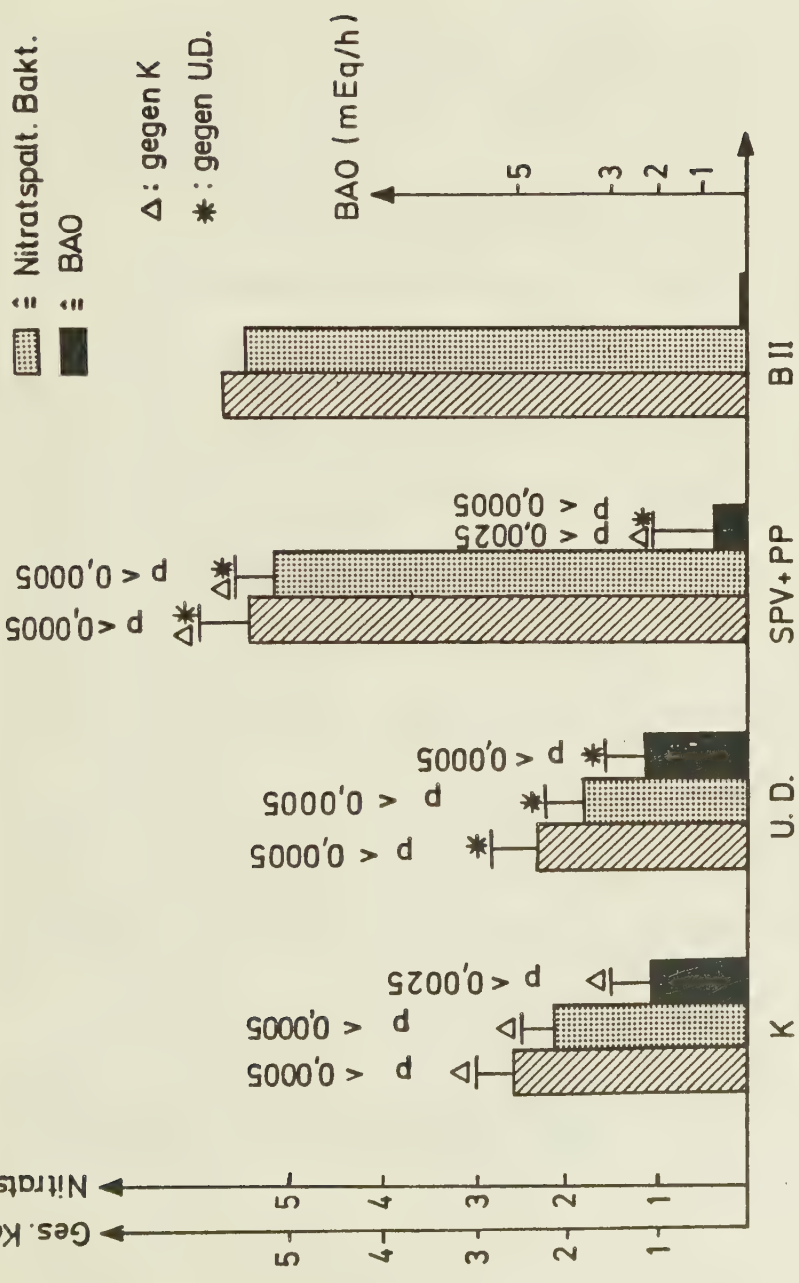


Abb 7: Zusammenhang zwischen Basalsekretion und Gesamtkeimzahl bzw. Anteil an nitratspaltenden Bakterien bei UD-Patienten vor und nach SPV und PP

mittleren Gesamtkeimzahl bzw. Anzahl an Nitratspalter über 10^5 Keime/ml in der Gruppe der vagotomierten Patienten, wobei die Keimzahl hierbei gegenüber K und UD signifikant erhöht ist, ($10^{2,57}$ bzw. $10^{2,33}$ Keime/ml Magensaft vs $10^{5,45}$ Keime/ml Magensaft bei SPV+PP, $p < 0,0005$), fand sich kaum ein Unterschied in der Nitritkonzentration zwischen K und SPV+PP in meinen Untersuchungen!

In Abhängigkeit vom pH-Wert des Aspirates fanden sich in der Vagotomiegruppe durchaus auch sterile Magensäfte, sogar nach einer SPV+Pylorektomie, d.h. in erster Linie ist ein dauerndes alkalisches pH-Milieu notwendig für ein Keimwachstum, unabhängig von der Art der durchgeführten Operation. Das Vorhandensein von Keimen ist demnach nur indirekt vom Operationsverfahren, nämlich über eine dadurch bedingte Säurereduktion, abhängig (5,74,129,175, 223,256). SÄNGER und MAIWALD (195) fanden bakterielle Besiedlung im Magen gesunder Kontrollpersonen, während z.B. SCHUMPELICK und SCHASSAN (223) sowie de BERNARDINIS et al. (37) hier nahezu ausschließlich sterile Magensäfte vorfanden, was mit den pH-Werten zusammenhängt, die bei den Untersuchungen beider Autorengruppen im sauren Bereich von 1-2 lagen.

Nachgewiesene Bakterienarten:

Auch in meinen Untersuchungen zeigte sich, daß je alkalischer der pH-Bereich des Magens wurde, was besonders an

den BII-Mägen auffiel, Vorkommen und Anzahl vorwiegend pathogener Keime auch der Fäkalflora zunahmen wie z.B.:

aerob: *E.coli* o
 Staph. aureus o
 vergrünende Streptokokken o
 Proteus mirabilis o
 Enterobacter cloacae

und

anaerob: *Fusobacterium fusiforme* o
 Peptococcus spp.
 Peptostreptococcus o
 Bacteroides spp. +
 Clostridium barathi +

o = geeignet zur Nitratspaltung

+ = geeignet zur Enzymreaktion, z.B. Spaltung intra-
gastraler Gallensäuren (37,43,98,99)

Ein ähnliches Keimspektrum fanden auch andere Autoren (36,
37,43,79,129,175,223).

Nach HAWKSWORTH und HILL (85,86) sind *E.coli* und *Bacteroides* spp. am besten zur Nitrosierung geeignet, jedoch auch Enterokokken und grampositive Kokken der Darmflora. So konnten REED et al. (181) eine signifikante Korrelation zwischen dem Wachstum dieser Organismen und der Nitrosaminkonzentration nachweisen; ähnliches trifft auch für meine Untersuchungen zu. MUSCROFT et al. (175) fanden auch eine starke Streuung der Keimzahl bei jedem pH-Wert.

Auch bei Gesunden bzw. bei UD-Patienten fanden sich pathogene Keime in Abhängigkeit vom pH-Wert, wenn diese dort wahrscheinlich auch nur vorübergehend anzutreffen sind (4b). Dabei handelt es sich in erster Linie um Bakterien der Mund- und Rachenflora wie z.B.

aerob: aerobe Sporenbildner o
 saprophytäre Kokken,
 Mikrokokken o
 Staph.epidermidis o
 Neisseria spp. o
 apathogene Corynebakterien o
 Klebsiella oxytoca
 β -hämolisierende Streptokokken
 vergrünende Streptokokken o

anaerob: Leptotrichia spp. +
 Lactobacillus spp.
 anaerobe Corynebakterien
 Propionibacterium spp. .

o = Nitratspalter

+ = geeignet zur Enzymreaktion

Auch von diesen meist apathogenen Bakterienarten sind manche potentielle Nitratspalter. Es ließen sich aber ebenso bei Gesunden und UD-Patienten pathogene Keime der Fäkalflora wie z.B. E.coli, Enterobacteriaceae Proteus spp. u.a. nachweisen, wenn auch in geringer Anzahl.

Über ähnliche Keimarten im gesunden Magen mit normaler Säureproduktion berichten auch FALSER und REISSIGL (62), SÄNGER und MAIWALD (195), SMITH-LORRAINE (232) und RITZERFELD (191) im gesunden Magen mit normaler Säureproduktion.

Im Magen nach SPV+PP fanden sich je nach intragastralem pH-Wert Keime der Oralflora bzw. der Fäkalflora; insgesamt ist jedoch eine deutlich erhöhte Keimzahl gegenüber K und UD festzustellen ($10^{5,45}$, $10^{2,57}$ bzw. $10^{2,33}$ Keime/ml), was an der reduzierten basalen Säuresekretion liegen dürfte, d.h. an dem hauptsächlich vorhandenen pH-Wert um 4, bei welchem die meisten Keime nicht mehr abzutöten sind (46,74,223,256). Auch WALTERS (256) und TANNENBAUM (242) berichten von einer starken Keimvermehrung ab pH-Werten größer als 5, was auch bei meinen Untersuchungen auffiel. Gleichzeitig zeigte sich auch bei mir in diesem pH-Bereich ein deutlicher Anstieg der Nitritmenge (175,193,242).

Auch die Keimarten werden mit steigendem pH-Wert zahlreicher. Mit steigendem intragastralen pH-Wert bzw. bei Abnahme der BAO, was besonders bei BII-operierten Patienten auffiel, nimmt also die Anzahl der pathogenen Keimarten zu (5,74), was zur Nitritkonzentration nach BII-Operation parallel verläuft (175,214), dh. im niedrigeren pH-Bereich von K und UD sind weniger pathogene Keime zu finden, wenn auch manche unter ihnen zur Nitratreduktion fähig sind.

De BERNARDINIS et al. (37) konnten allerdings die intragastralen Keimarten nicht mit dem jeweiligen pH-Milieu korrelieren; es ist ihrer Ansicht nach unbekannt, warum jeweils bestimmte Bakterienarten vermehrt vorkommen. Dennoch stellt auch ihrer Ansicht nach das Vorkommen gewisser Keimarten wie Clostridien, Bacteroides, Lactobacillus spp. ein mögliches Risiko dar. SÄNGER und MAIWALD (195) fanden dagegen eine Korrelation des Bakterienwachstums vielmehr mit Art und Lokalisation einer Läsion der Magenwand als mit der Azidität des Magensaftes. KEIGHLEY et al. (129) kamen zu dem Ergebnis, daß der Zusammenhang zwischen pH-Wert und Bakterienmenge deutlicher für die Gesamtkeimzahl ist als für die Anzahl nitratspaltender Mikroorganismen.

Die untersuchten nitrosaminhaltigen Magensäfte (3 von 4), bei welchen ein deutlicher Nitritüberschuß im alkalischen Milieu zwischen 6 und 7 nachgewiesen war, enthielten Keime der Oral- bzw. Fäkalflora, worunter auch nitratspaltende sind (Tab.1). Es zeigt sich also auch bei mir ein Zusammenhang zwischen pH-Milieu, Nitritkonzentration, Nitrosaminmenge und Bakterienwachstum wie auch anderweitig berichtet (15,181,182,193,210-214,236).

Innerhalb der einzelnen Pyloroplastikarten (submukös, erweitert offen bzw. Pylorektomie) fanden sich keine Unterschiede bezüglich der Art der Mikroorganismen. Ausschlaggebend war auch hierbei das Säuresekreptionsvermögen des Magens.

5.4. Magenentleerung

Als nächstes untersuchte ich das Entleerungsverhalten und den Reflux prä- und postoperativ.

In der Gruppe UD waren $T_{50\%}$ und $Ret_{.30}$, deutlich verzögert im Vergleich zur vagotomierten Gruppe ($p < 0,05$), was auch anderweitig berichtet wird (6,151,157,217).

Auffallenderweise fand sich bei UD mit verlangsamter Entleerung eine deutlich niedrigere Nitritkonzentration bzw. TNO_R als nach SPV+PP (Abb.8a), ebenso auch eine niedrigere Bakterienbesiedlung (Abb.8b), was im Gegensatz zu den Untersuchungen von FALTER et al. (63) und HELLERER und FALTER (93) steht, wonach Stasis und verzögerte Entleerung Keimbesiedlung und -wachstum begünstigen, desgleichen auch dadurch die Nitritbildung. Es fanden sich dagegen bei SPV+PP mit deutlich beschleunigter Entleerung im Vergleich zu UD eine signifikant höhere Gesamtkeimzahl bzw. Anzahl der nitratspaltenden Keime (Abb.8b) wie schon ausführlich erläutert. Die durchschnittlichen Werte von $T_{50\%}$ und $Ret_{.30}$, lagen postoperativ bei $14,3 \pm 2,19$ bzw. $25,3 \pm 3,69$, was in etwa mit den Entleerungsmeßwerten bei gesunden Kontrollpersonen übereinstimmt (hierbei $T_{50\%} = 13,4'$ bzw. $Ret_{.30} = 25\%$) (151). Dies bedeutet, daß eine Vagotomie in Kombination mit form-und funktionsgerechter Pyloroplastik in etwa im Laufe der Zeit ein normales Entleerungsverhalten am Magen in den meisten Fällen bewirkt. Je radikaler die Pyloro-

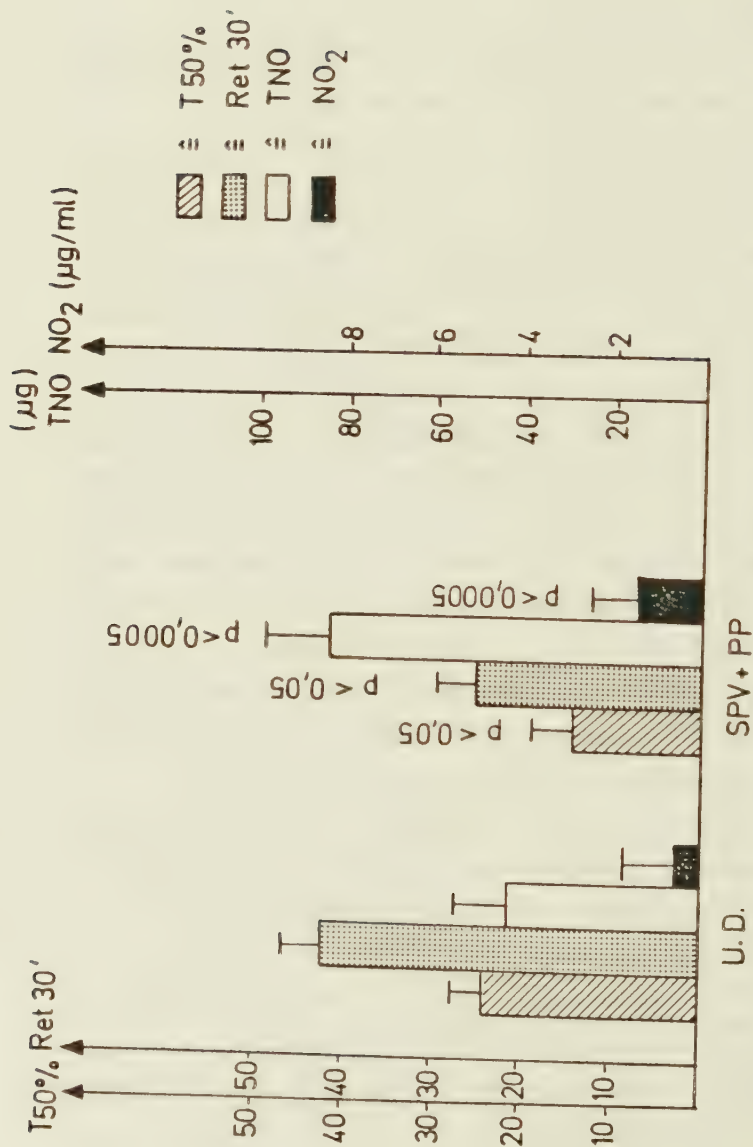


Abb 8a : Einfluß der Magenentleerung auf den Nitritgehalt im Magen bei UD-Patienten vor und nach SPV und PP

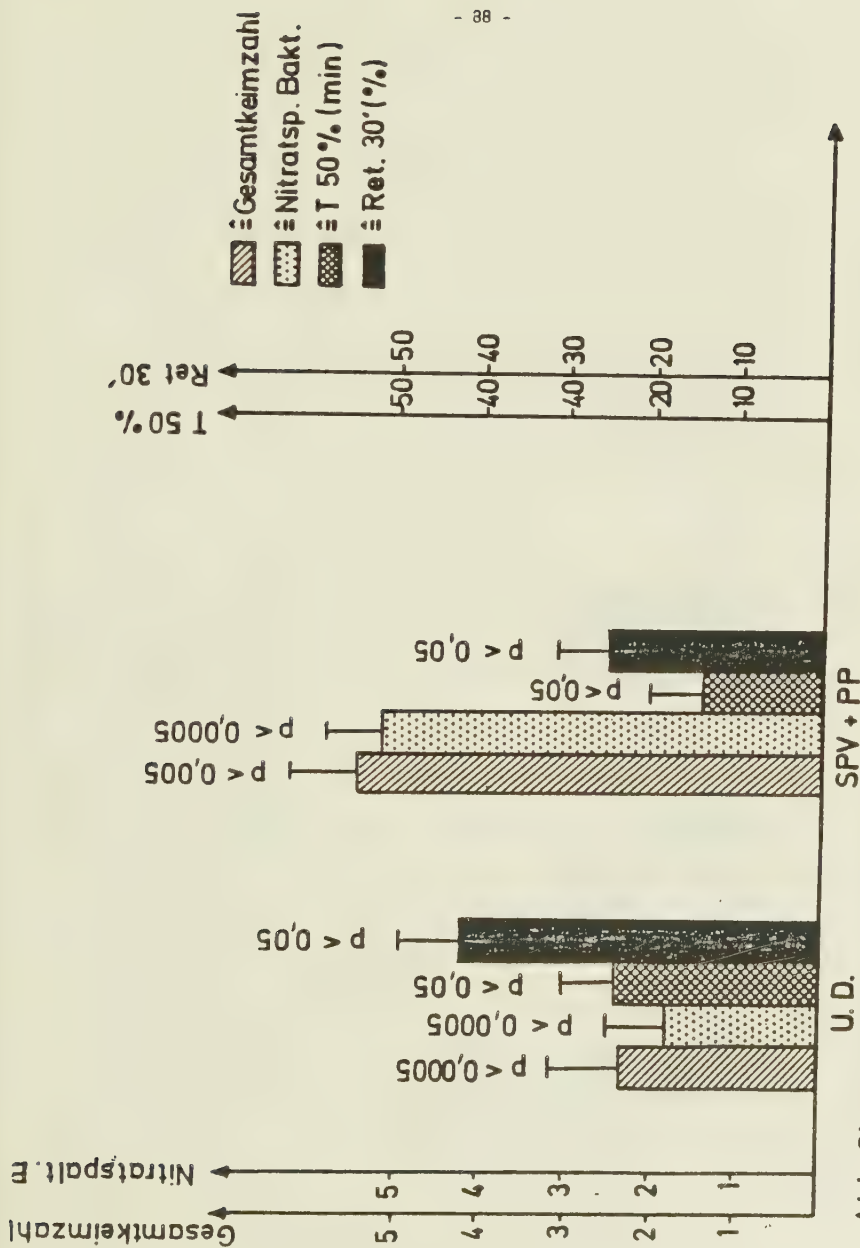


Abb 8b: Gegenüberstellung von Magenentleerung und Gesamtkeimzahl bzw. Anteil an nitratspaltenden Bakterien im Magensaft von UD-Patienten vor und nach SPV und PP

plastik durchgeführt wurde, von der submukösen (s.m.) über die erweitert offene (off.) bis hin zur Pylor-ektomie (P.ekt.) , um so geringer ist der Anteil der verzögerten Entleerung und um so höher der Anteil der beschleunigten Entleerung (Abb.9); um so höher ist auch die intragastrale Nitritkonzentration sowie die Nitritgesamtmenge (Abb.10), d.h. bei SPV und submuköser Pyloroplastik (SPV+s.m.PP) fand sich die niedrigste Nitritkonzentration und Nitritgesamtmenge. Die Nitritkonzentration bzw. TNO_R lagen bei SPV und erweiterter offener Pyloroplastik (SPV + off.PP) höher als bei SPV+ s.m.PP ($2,07 \mu\text{g/ml}$) vs $0,92 \mu\text{g/ml}$, $p < 0,01$, bzw. $93,5 \mu\text{g}/10 \text{ min}$ vs $49,4 \mu\text{g}/10 \text{ min}$, $p < 0,025$). Nach SPV+P.ekt. lagen die Nitritkonzentration bzw. TNO_R noch höher ($2,69 \mu\text{g/ml}$ bzw. $181,15 \mu\text{g}/10\text{ml}$) jedoch ist hierbei die Fallzahl zu gering, um statistische Aussagen zu machen (Abb.10).

Um den Grund hierfür zu finden, untersuchten wir deshalb den duodenogastralen Reflux szintimetrisch (LEISNER) und korrelierten diesen mit dem jeweiligen Entleerungsverhalten. Es zeigte sich hierbei, daß der Reflux bei allen drei Entleerungsgeschwindigkeiten etwa gleich häufig nachzuweisen war, was sowohl prä-, als auch postoperativ zutraf, d.h. auch bei Ulcus duodeni-Patienten mit verzögerter und anomaler Entleerung (Abb.11a u.b).

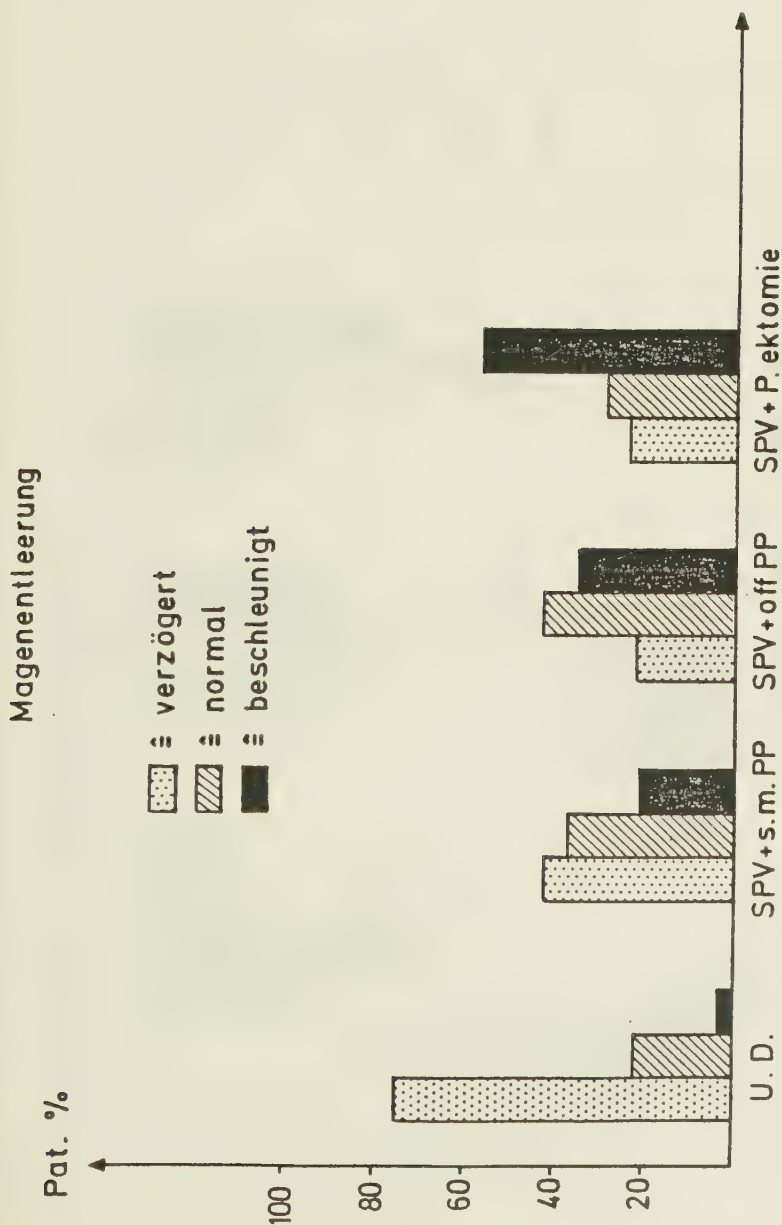


Abb 9: Unterschiedliches Verhalten der Magenentleerung bei UD-Patienten vor und nach SPV und verschiedenen Pyloroplastikformen

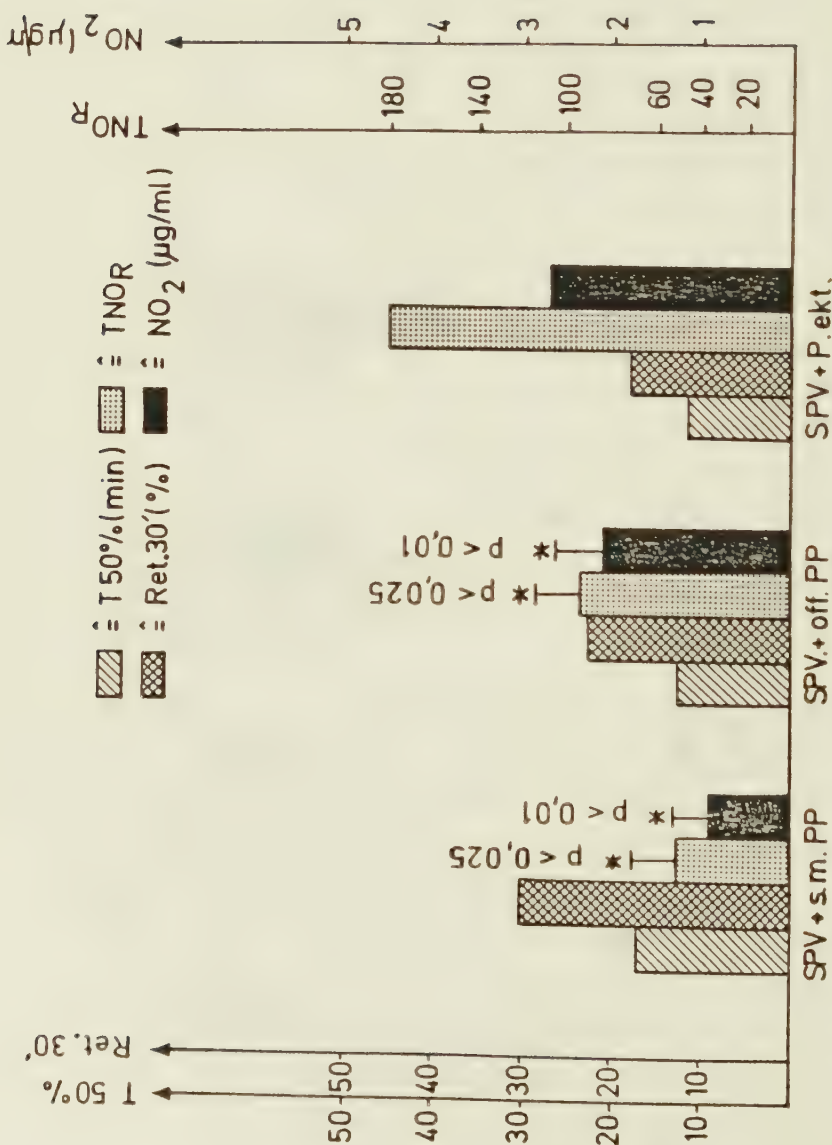
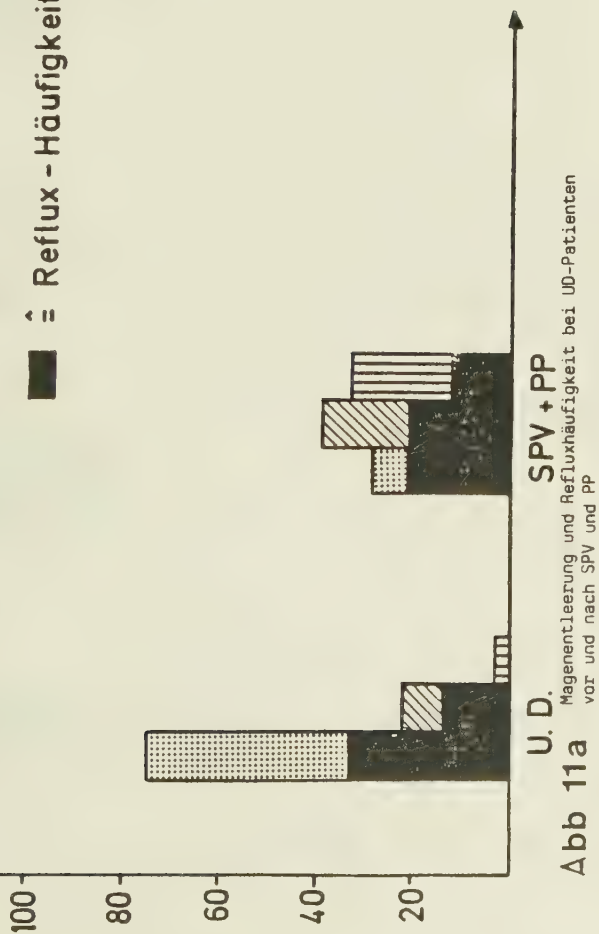


Abb 10: Magenentleerung und Nitritgehalt im Magensaft nach SPV und verschiedenen Pyloroplastikformen

■ = verzögerte Entleerung
 ▨ = normale " "
 ▩ = beschleunigte " "
 ■ = Reflux - Häufigkeit



U. D. SPV + PP
 Magenentleerung und Refluxhäufigkeit bei UD-Patienten
 vor und nach SPV und PP

Abb 11a

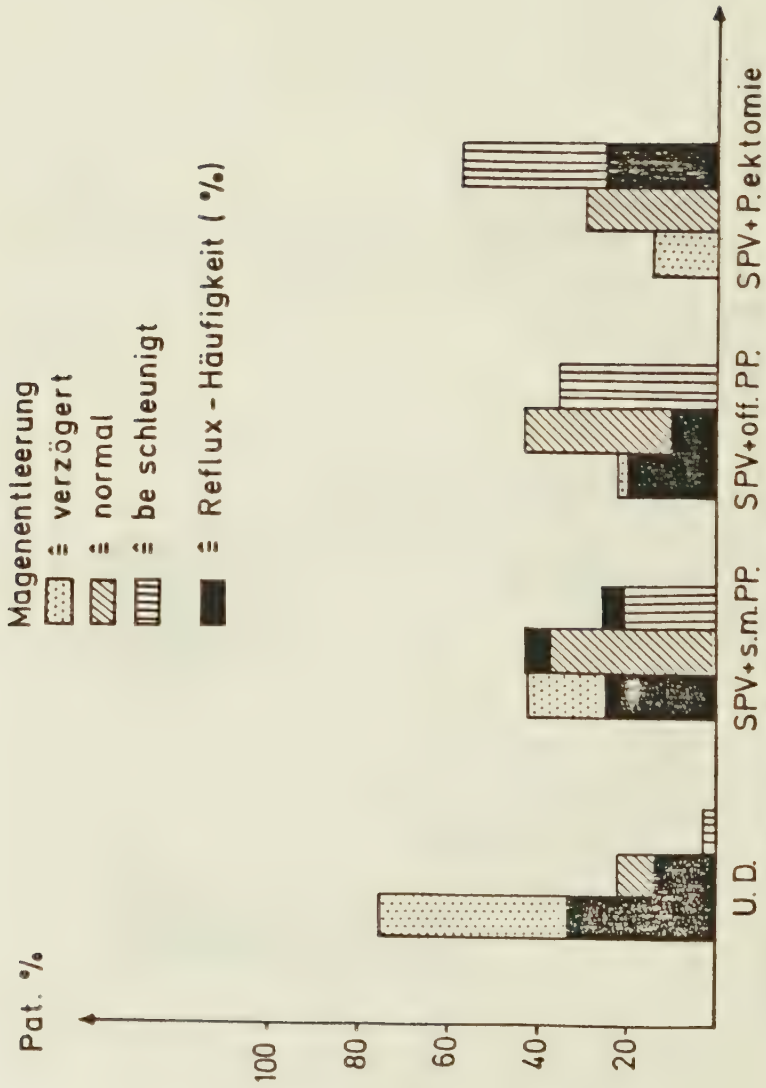


Abb 11b Magenentleerung und Refluxhäufigkeit bei UD-Patienten vor und nach SPV und verschiedenen Pyloroplastikformen

Bei UD überwog eine verzögerte Entleerung, welche mit der Radikalität des Eingriffs am Pylorus deutlich abnahm (Abb.11b). 75% der untersuchten UD-Patienten wiesen eine verzögerte Entleerung auf, dagegen nur 28,5% von allen Vagotomiepatienten. Auch bei UD war Reflux häufig nachweisbar. Vergleicht man dagegen die verschiedenen Pyloroplastikformen, so ist festzustellen, daß ein Reflux durchaus bei allen drei Arten der Pyloroplastik vorkommt, bei submuköser Pyloroplastik jedoch überwiegt (Abb.11b). In dieser Gruppe fanden sich jedoch die niedrigsten intragastralen Nitritkonzentrationen. Dies läßt vermuten, daß ein duodenogastraler Reflux allein noch nicht die Ursache für ein erhöhtes intragastrales Nitritvorkommen sein muß. Auch ein direkter Zusammenhang zwischen szintimetrisch nachgewiesenem duodenogastralem Reflux und Art bzw. Menge intragastraler Mikroorganismen war für mich nicht festzustellen.

Verschiedene andere Autoren berichten ebenfalls über eine beschleunigte Entleerung nach Vagotomie und Drainageoperation (29,83,105,106,110,114,230), wobei sich jedoch flüssige und feste Nahrungsbestandteile unterschiedlich verhalten. Je nach angewandter Pyloroplastik findet sich beschleunigte wie auch verzögerte Entleerung (6,105,237).

HOLLE et al. (105) fanden zu 50% oder mehr schwerwiegende Veränderungen des Entleerungsverhaltens nach Pylorektomie im Vergleich zur Pyloroplastik, da Motilität und Magentonus nach Pylorektomie deutlich mehr verändert waren.

HEYMANN (95) wies dagegen radiologisch nach, daß sich nach verschiedenen Pyloroplastikformen die Antrumschleimhaut rosettenförmig faltet und somit einem duodenogastralen Reflux entgegenwirkt.

ROTHMUND et al. (192) sind der Ansicht, daß eine zu sehr beschleunigte Entleerung nach Vagotomie und Drainageoperation einem Reflux entgegenwirkt; ein vollständig inkompetenter Pylorus begünstigt jedoch den Reflux.

HEIL et al. (89) fanden einen engen Zusammenhang zwischen beschleunigter Entleerung und Refluxintensität. HOLLE et al. (105) berichten über häufigeren Reflux nach Pylorektomie als nach Pyloroplastik. Am geringsten waren Refluxhäufigkeit und -Intensität nach submuköser Pyloroplastik (185,217). Das Vorkommen eines Refluxes ist demnach von der Art der Pyloroplastik abhängig, d.h. vom Ausmaß der Zerstörung der antroduodenalen Motilität (54,158,174,192,219,221,224,231). Je mehr eine Pyloroplastik am Pylorus erweiternd eingreift, um so eher begünstigt sie also Reflux (142,222).

LISSNER (157) fand radiologisch noch 2-3 Monate nach SPV+PP bzw. Pylorektomie eine höhere Refluxrate. Ähnliches berich-

ten auch DEWAR et al. (39). Refluxwellen waren bei meinen Untersuchungen jedoch auch bei normalem Entleerungsverhalten postoperativ festzustellen, unabhängig von der Ausführung der Pyloroplastik bzw. einer Pylorektomie, was im Einklang steht mit der von anderen Autoren gemachten Feststellung, daß auch beim Gesunden mit normaler Entleerung Reflux vorkommt, wie oben schon ausführlich erläutert.

Versucht man nun, aus meinen Ergebnissen einen Zusammenhang zwischen Entleerungsmodus bzw. Refluxhäufigkeit und Nitritkonzentration bzw. TNO_R zu erkennen, so zeigt sich auch hierbei die Wasserstoffionen-Konzentration als bestimmender Faktor der intragastralen Nitritmenge, was auch für die Keimzahl gilt. Es ergibt sich aus meinen Untersuchungen kein eindeutiger Zusammenhang zwischen Refluxintensität und bakterieller Besiedlung. Auch bei beschleunigter Entleerung postoperativ fanden sich keinerlei Anzeichen einer vermehrten Anzahl pathologischer Keime, falls noch relativ ausreichende Säuresekretion nachweisbar war.

5.5. Zeitabstand nach Operation

Korreliert man den zeitlichen Abstand zwischen Operation und Untersuchungszeitpunkt mit der Nitritkonzentration bzw. Nitritgesamtmenge (TNO_R), so läßt sich nahezu keine zeitliche Abhängigkeit der beiden Größen feststellen (Abb. 12a,b). Dies zeigt, daß die Nitritkonzentration in erster Linie vom

NO_2^- ($\mu\text{g/ml}$)

Zusammenhang zwischen Zeit nach Operation und Nitritkonzentration

○ $\hat{=}$ SPV+PP
 ▲ $\hat{=}$ B II



Abb 12a: Zusammenhang zwischen Zeit nach SPV und PP und Nitritkonzentration



Abb 12b: Zusammenhang zwischen TNO und Zeit nach SPV und PP und BII

intragastralen pH-Wert abhängt. Als Regressionsgerade zwischen den beiden Größen Nitritkonzentration und Δt (= Zeit nach Operation) ergab sich folgende Gleichung:

$$y(x) = 1.06 - 0.0017 x$$

wobei $y(x) \triangleq$ Nitritkonzentration

$$x \triangleq \Delta t$$

als empirischer Korrelationskoeffizient ergab sich dabei

$$r = 0.016$$

d.h. es besteht nahezu **k e i n** Zusammenhang zwischen Nitritkonzentration bzw. TNO_R und Zeitabstand nach Operation.

Eine ganz diskrete Tendenz zu leichter Abnahme der intragastralen Nitritkonzentration nach SPV+PP wäre eventuell zu verzeichnen. Interessanterweise kamen STURNIOLO et al. (238) zu dem Ergebnis, daß Patienten nach TV+BII (trunkulärer Vagotomie + BII) mit der Dauer des Zeitabstandes zur Operation einen Trend zur Abnahme an Nitrit- und besonders Nitrosaminkonzentration im Nüchternaspirat zeigten, wobei jedoch die mittleren pH-Werte zum Ansteigen neigten. Mein Ergebnis weist möglicherweise darauf hin, daß längere Zeit nach Vagotomie doch eventuell wieder ein gewisses Säuresekretionsvermögen wiedererlangt wird, etwa durch Sprossung durchtrennter Nervenäste in die Magenwand (91), was Rezidive nach nichtresezierenden Eingriffen neben anderen Ursachen hierfür erklären könnte.

6. Diskussion

Es fanden sich in meinen Untersuchungen bei allen untersuchten Gruppen auch bei niedrigen pH-Werten relativ niedrigere Mittelwerte der Nitritkonzentration, welche für nennenswerte intragastrale Nitrosierungsreaktionen im allgemeinen doch viel zu niedrig sind (174,263,264). Diese Ergebnisse lassen sich auch durch Beobachtungen verschiedener anderer Autoren erklären. Nach Ansicht WALTERS' (257) ist es bis jetzt nicht möglich, den genauen Anteil an Nitrit aus endogener Synthese im Magen-Darmtrakt zu bestimmen. Da jedoch die Nitrosierungsrate eines Amins/Amids von der vielfachen Menge an vorhandenem Nitrit abhängt, ist es wahrscheinlich, daß eine einmalig große aufgenommene Menge an Nitrit über einen kurzen Zeitraum hinweg aktiver bei der Synthese von N-Nitrosoverbindungen ist als eine kontinuierlich aufgenommene niedrige Menge über einen längeren Zeitraum hinweg. Es ist deshalb sehr schwierig, objektive Aussagen über Nitrit- bzw. Nitrosaminbelastung des einzelnen Individuums und somit über eine mögliche Gefährdung durch kanzerogene Stoffe zu treffen. Dies gilt besonders auch für die Fragestellung eines erhöhten Karzinomrisikos bei Patienten nach Operationen wegen Gastroduodenalulkus. Außerdem ist die Umwandlung von aus Nahrung oder Trinkwasser aufgenommenem Nitrat in Nitrit individuell sehr unterschiedlich (257). Falls Nitrit und nitrosierbare Amine nur gelegentlich im Magen-

inhalt zu finden wären, wäre die Wahrscheinlichkeit eines Zusammentreffens der Reaktionspartner und damit die Möglichkeit einer Krebsinduktion im gesunden Magen klein (201), zumal nach Ansicht von ZIEBARTH (264) die geringe Menge an Nitrosaminen, welche unter diesen Bedingungen im normalen Magen entstehen könnte, im Dünndarm auch bei nur geringer Wasserlöslichkeit resorbiert wird.

Außerdem sind unter den Nahrungsbestandteilen wohl auch immer Stoffe vorhanden, welche mit dem Amin um das Nitrit konkurrieren (72,134,166,255,264), so daß eventuell gebildete Nitrosaminmengen insgesamt doch, wie gesagt, bei normalen Verhältnissen im Magen, gering bleiben. Nach TANNENBAUM et al. (241) tritt ein Recycling zwischen Nitrat aus Speichel und Magenlumen über den Blutweg auf, so daß hieraus gewöhnlich kleine Mengen von Nitrat und Nitrit im Magensaft zu finden sind, welche aktiv durch die Parietalzellen der Magenwand sezerniert werden. Dies erklärt möglicherweise auch die Tatsache, daß sowohl beim gesunden als auch beim Ulcus-duodeni-Patienten auch im relativ saurem pH-Milieu des Magensaftes Nitritmengen nachweisbar waren und nach Untersuchung einzelner Patienten nach Stimulation mit Pentagastrin oder Insulin teilweise sogar in erhöhter Konzentration im Vergleich zur basalen Säureausschüttung (BAO) in den einzelnen Fraktionen nachweisbar waren. WALTERS et al. (256) fanden dagegen auch nach Pentagastrinstimulation keine Änderung der intragastralen Nitritkonzentration. Auch RUDELL et al. (193) fanden

kleine Mengen an Nitrit sowohl im Nüchtern- als auch im stimulierten Magensaft. Nach TELLING et al. (245) ist aufgrund von Versuchsergebnissen an Ratten die Nitrosaminbildung im Magen von einer Vielzahl von Faktoren abhängig, was durchaus auch für den Menschen zutreffen könnte. Eine Rolle hierbei spielt zum Beispiel die Konzentration an nitrosierbaren Aminen sowie deren Basizität bzw. der pKa-Wert, die Nitritkonzentration (264) sowie der Säuerungsgrad und die Temperatur des Magens (229,164,166), oder aber das Entleerungsverhalten des Magens, d.h. die Verweildauer von Nitrit und nitrosierbarem Amin im Magen (197,263,264). Ob die eventuell unter diesen Bedingungen entstandenen Nitrosamine von pathogenetischer Bedeutung werden könnten, hängt von der Stabilität der einzelnen Verbindung wie auch beispielsweise der Absorptionsgeschwindigkeit durch die Mukosa des Gastrointestinaltraktes ab (84,263). Auch verschiedene physiologisch intragastral vorhandene Katalysatoren wie z.B. Thiocyanationen aus dem Speichel sowie Chloridionen beeinflussen die Nitrosaminbildung im sauren pH-Bereich (um pH 20) (16,17,66,127,138) sowohl in vitro als auch in vivo. STURNIOLO et al. (238) kamen aufgrund von Tierversuchen zu der Ansicht, daß zum großen Teil die aufgenommene Nitratmenge wie auch die enzymatische Reaktionsbereitschaft des einzelnen Individuums für intragastrale Nitrosaminbildung von wesentlicher Bedeutung sind.

Um eine mögliche Belastung des Menschen durch endogen entstehende N-Nitrosoverbindungen abschätzen zu können, wurden von verschiedenen Autoren Aufnahme von Nitrat und Nitrit untersucht und Messungen der Nitritbildung in Mundhöhle und Magen vorgenommen (56,82,118,197,240). Diese Messungen lassen jedoch höchstens eine näherungsweise Abschätzung der potentiell sich bildenden Nitrosaminverbindungen in vivo unter den dort herrschenden Reaktionsbedingungen zu.

Nur durch Erfassung direkter entstandener Reaktionsprodukte ist eine tatsächliche Nitrosaminbildung objektivierbar (57). Auch in meinen Untersuchungen des menschlichen Magensaftes gelangte ich zu dem Ergebnis, daß es sehr schwierig ist, eventuell in vivo im unverändert abgenommenen Magensaft vorhandene, womöglich nur minimale Mengen an Nitrosoverbindungen zu messen, weil

- außer dem Magen noch andere Reaktionsorte (z.B. Mundhöhle) im Körper vorkommen (250,261),
- meistens äußerst niedrige Quantitäten zuverlässig nachzuweisen sein sollen (57), und
- die Pharmakokinetik der jeweils gemessenen N-Nitrosoverbindungen meist unbekannt ist (57).

Des weiteren ist nicht außer acht zu lassen, daß N-Nitrosoverbindungen häufig rasch resorbiert bzw. metabolisiert werden, wodurch Messungen noch mehr erschwert werden (2,200,229,263,264). Die Gefahr der Artefaktbildung ist bei Aufarbeitung heterogenen biologischen Materials be-

sonders groß, weshalb z.B. die Zugabe von Nitrosierungsinhibitoren dringend vonnöten ist (57,87).

Die Messung eventuell vorhandener N-Nitrosoverbindungen im Magensaft des Menschen wird schon allein dadurch sehr erschwert, daß über die Resorptionsgeschwindigkeit so gut wie nichts bekannt ist, genauso wenig wie über die sonstigen physiologischen Einflüsse in vivo (57,241,243).

Aus diesen Erkenntnissen wird deutlich, daß die Methodik der Nitrosaminbestimmung sehr stark die tatsächlich richtig entdeckte Menge dieser Verbindungen beeinflusst. Die geringe Spezifität vieler Nachweismethoden (31,65,68,196, 210,212) sowie ihre meist große Störanfälligkeit durch andere interferierende Substanzen führten daher bei vielen Untersuchern häufig zu falsch positiven Ergebnissen (57,69, 243). Die zur Zeit sicherste Methode zur Bestimmung von N-Nitrosoverbindungen ist die Gaschromatographie in Verbindung mit hochauflösender Massenspektrometrie (57,123, 181,182,244). Für dieses optimale Meßverfahren standen mir allerdings keine labortechnischen Möglichkeiten zur Verfügung, so daß ich die Molekülstruktur und damit die genaue Art der N-Nitrosoverbindungen bei den drei Patienten nicht bestimmen konnte. Deshalb konnte ich auch nicht mit letzter Sicherheit die gefundenen Nitrosamine als kanzerogene Verbindungen identifizieren.

Nach LANE und BAILEY (138) und HILL et al. (97) lassen sich im Magensaft am wahrscheinlichsten Dimethylnitrosamin (DMNA) und N-Nitrosophyrrolindin nachweisen. Beide Substanzen sind flüchtige N-Nitrosoverbindungen, welche am ehesten unter Bedingungen wie im Magensaft entstehen, sie erweisen sich auch in Untersuchungen in vivo am Tier als alkylierende Substanzen und somit als potentielle Mutagene (57). Auf dieser verschiedenartigen Molekülstruktur und -aufbau der Nitrosamine beruht auch die Schwierigkeit, sie aus heterogenen Substanzen wie z.B. Blut, Urin oder Magensaft nachzuweisen (57,65,70,76,243). Nach Ansicht von SCHLAG et al. (210,211) ist jedoch nicht anzunehmen, daß N-Nitrosoverbindungen aus dem Magensaft eine lokale karzinogene Wirkung auf die Magenmukosa ausüben, zumal nicht alle im Tierexperiment getesteten Nitrosamine sich als Kanzerogene erwiesen haben (154). Auch CORREA et al. (30) sind der Ansicht, daß unter normalen Bedingungen eventuell gebildete Nitrosamine die Magenepithelzellen kaum erreichen, weil sie entweder die intakte Schleimbarriere nicht durchdringen können oder aber ihre Synthese verhindert wird. SCHLAG et al. (210,211) konnten nach proximaler gastral Vagotomie mit ungestörter Magenentleerung und nahezu unverändertem basalem Magensaft-pH im Vergleich zur Kontrollgruppe keinen signifikanten Anstieg von Nitrit bzw. N-Nitrosoverbindungen im Magensaft nachweisen. Nach REED (181) sind allerdings die

meisten im Nüchternmagensaft zu findenden Nitrosamine, wenn überhaupt vorhanden, dort auch synthetisiert worden bei alkalischem Milieu.

Wie EISENBRAND (57) berichtet, enthalten nach neueren Ergebnissen menschliche Fäzesproben, ebenso wie auch Blut, Speichel, Magensaft und Urin, keinerlei flüchtige N-Nitrosoverbindungen, sofern sie unter Bedingungen aufgearbeitet wurden, die eine Artefaktbildung ausschließen. Zu den gleichen Ergebnissen kam auch ich bei meinen untersuchten Kontrollpersonen und Ulcus-duodeni-Patienten bezüglich des Magensaftes; lediglich in drei der untersuchten Proben nach SPV+PP (2 x SPV+off.PP, 1 x SPV+Pylorectomy) ließen sich N-Nitrosoverbindungen nachweisen.

MILTON-THOMPSON et al. (163) konnten jedoch unter Verwendung differenzierter analytischer Techniken die Theorie von erhöhten Konzentrationen an N-Nitrosoverbindungen bei alkalischen pH-Werten im menschlichen Magensaft nicht bestätigen. Die Autoren fanden bei Untersuchungen an nüchternen Personen über 24 Stunden hinweg beträchtliche Schwankungen im pH-Wert, der Nitritkonzentration, der intragastralen Keimzahl sowie der Konzentration an Nitrosamin, was mit Beobachtungen aus meinen Untersuchungen übereinstimmt.

Daraus ergibt sich auch, daß man, um möglichst objektive Aussagen über ein Krebsrisiko durch Nitrosamine machen zu können, öfters einzelne Individuen zu verschiedenen Zeitpunkten auf Kanzerogenentstehung hin untersuchen müßte.

Im Gegensatz zu KEIGHLEY et al. (129) fand ich nur bei drei Patienten nach Vagotomie und Pyloroplastik/ Pylorrektomie N-Nitrosoverbindungen; außerdem erfolgten meine Untersuchungen nur zu einer bestimmten Tageszeit (9.00 Uhr) bei jeweils verschiedenen Patienten.

Obwohl nach den Untersuchungen von KEIGHLEY et al. (129) Durchschnittskonzentrationen an Gesamt-N-Nitrosoverbindungen höher schienen in den postoperativen Gruppen als bei den Kontrollpatienten während den frühen Morgenstunden und an ihrem Gipfel um 19.00 Uhr und 20.00 Uhr, fanden sich hierbei weite Variationen der individuellen Meßwerte, so daß dennoch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen bestanden.

Trotz höherer pH- und Nitrit-Werte, sowie höherer Keimzahlen und besonders höherer Zahl an nitratspaltenden Mikroorganismen nach TV+A, waren hierbei keine erhöhten Endprodukte einer N-Nitrosierung festzustellen. Desgleichen variierte die Gesamtmenge an N-Nitrosoverbindungen beträchtlich während der 24-Stunden-Periode (die Mittelwerte lagen zwischen 0,1 und 6,0 $\mu\text{Mol/l}$), ohne daß sich eine Korrelation zwischen Gesamtnitrosaminmenge und dem pH-Wert ergab. Nach Ansicht von KEIGHLEY et al. (129) könne deshalb nicht länger aus dem Vorkommen von Nitrit automatisch auf vorhandene Nitrosamine geschlossen werden. Die Autoren halten daher N-Nitrosierung im hypochlorhydren Magenmilieu für ein "unwahrscheinliches Phänomen".

Aufgrund dieser Ergebnisse kommen die Autoren zu dem Schluß, daß anscheinend die Gefährdung durch Nitrosamine nach Operation wegen Ulcus duodeni nicht erhöht ist.

REED et al. (181) fanden dagegen auch bei Patienten nach Vagotomie N-Nitrosamin-Konzentrationen, ähnlich wie bei Patienten mit Magenkarzinom.

HILL et al. (97) sind der Ansicht, daß die im achlorhydrischen Magen eventuell gebildete Nitrosaminmenge höchstwahrscheinlich auch deshalb sehrgering ist, weil die Gesamtkeimzahl des Magensaftes normalerweise $10^6 - 10^7/\text{ml}$ nicht übersteigt, die Mengen an nitrosierbarem Amin zu klein sind in der Nahrung und die Inkubationszeit zu kurz ist. Dies trifft auch bei meinen Untersuchungen zu. Die mittlere Keimzahl in der Gruppe SPV+PP lag bei $10^{5,45}$ bzw. $10^{5,18}$ Keime/ml Magensaft.

Alle vorgenannten Gründe könnten neben der nur für N-Nitrosoverbindungen spezifischen Methode, die ich hierbei anwandte, eine Erklärung dafür liefern, warum ich, im Gegensatz zu anderen Autoren (65, 181, 182, 183, 196, 210-213), insgesamt bei nur 3 von 64 Patienten nach SPV+PP Nitrosamine nachweisen konnte.

SCHLAG et al. (214) führten zusätzlich eine standardisierte Nitratbelastung bei ihren untersuchten Patienten durch, um Hinweise für mögliche intragastrale mikrobielle Nitritproduktion zu erhalten. Sie konnten nach proximaler gastr-

ler Vagotomie (PGV) ebenso wenig wie bei gesunden Probanden nitratreduzierende Keime nachweisen. "Die bloße Anwesenheit von Mikroben im Körper bedeutet noch keine Infektion, zumal Mikroorganismen normalerweise viele Bereiche des Körpers besiedeln, ohne dabei in tiefere Gewebsschichten einzudringen ..." (232). Dies gilt m.E. auch für die bakterielle Besiedlung und Nitrosierung im Magen. Nach STÖCKBRUGGER et al. (236) ist eine Gesamtkeimzahl von mehr als 10^5 Mikroorganismen/ml Magensaft im oberen Gastrointestinaltrakt des Menschen erst bei vermehrtem Auftreten einer Fäkalflora von Bedeutung. KEIGHLEY et al. (129) konnten nach trunkulärer Vagotomie und Antrektomie (TV+A) während der gesamten 24-stündigen Meßzeit nahezu ständig eine bakterielle Population nachweisen (zwischen 10^2 und 10^6 /ml Magensaft). Dies deutet darauf hin, daß möglicherweise auch i n t r a i n d i v i d u e l l der Magen zu verschiedenen Zeitpunkten unterschiedlich bakteriell besiedelt ist. FÄLSER und REISSIGL (62) fanden in einem ausgewählten Patientenkollektiv eine Besiedlung des Magens mit pathogenen Keimen in 27 % der Fälle vor. Sie konnten mittels Immunfluoreszenzmikroskopie zeigen, daß die Zellwand der Bakterien nicht nur im hypo- bzw. anaziden Magensaft unzerstört blieb, sondern sogar im stark hyperaziden Magensaft von z.B. Ulcus-duodeni-Patienten. Die Autoren schließen daraus, daß die Magensäure an sich nicht keimtötend wirkt und eventuell andere Faktoren als Hypo- bzw. Achlorhydrie als Ursache für die Bakterienbesiedlung des

Magens anzunehmen sind. Die Autoren konnten jedoch trotz eindeutigen Nachweises von Lysozym (Muramidase) keinen Zusammenhang mit der vorhandenen Bakterienbesiedlung herstellen.

Ein intragastrales pH-Milieu um 4, wie etwa nach Vagotomie und Drainageoperation reicht nicht mehr aus, um eine dauerhafte Keimbesiedlung völlig zu verhindern, wie es im gesunden Magen möglich ist. Andererseits ist jedoch auch in diesem pH-Bereich noch keine volle Entfaltung der bakteriellen Enzyme möglich (74,175,203,223,251,256). Oberhalb eines pH-Wertes von 5,5 bricht der Säureschutz nahezu vollständig zusammen. Daher zeigt sich bei der Gruppe der BII-Patienten eine Tendenz zu deutlich höherer Keimzahl bzw. Anzahl an nitratspaltenden Bakterien und zu erhöhter intragastraler Nitritmenge (193,210-213,223).

Dies traf auch bei meinen Ergebnissen zu und erklärt wohl auch die geringen Unterschiede der Nitritkonzentration zwischen Kontrollgruppe und SPV+PP-Gruppe in meinen Messungen. Um diesen Sachverhalt noch näher zu erläutern, verglich ich neben dem pH-Wert des Residualvolumens auch BAO-Werte bei der UD- und SPV+PP- bzw. BII-Gruppe. Hierbei traten die Unterschiede zwischen den untersuchten Patientengruppen bezüglich des basalen Säuresekreptionsvermögens am deutlichsten hervor. In der Gruppe der BII-Patienten ist nahezu keine basale Säuresekretion mehr vorhanden, was

in deutlich erhöhter Keimzahl und Nitritkonzentration resultiert. Bei SPV+PP-Patienten ist die Säuresekretion so deutlich reduziert, daß sich weit mehr Mikroorganismen im Nüchternsekret finden als bei den Gruppen K und UD, welche beide zu ausreichender bis überschüssiger Säuresekretion im Magen fähig sind. Je niedriger die BAO lag, um so höher war die intragastrale Keimzahl. Auch bei niedrigen intragastralen pH-Werten waren jedoch Keime nachweisbar, wenn auch wahrscheinlich nur vorübergehend. Dies zeigt deutlich die Abhängigkeit bakteriellen Wachstums vom dauernd intragastral vorhandenen pH-Milieu. Bei dauernd alkalischen pH-Werten, die durch Säuresekretion nicht mehr zu neutralisieren sind, wie z.B. bei Patienten mit Billroth-II-Operation, können z.B. nitratspaltende Keime sehr gut ihren Stoffwechsel aufrecht erhalten, was auch aus den intragastralen Nitritmengen ersichtlich wird. Daher hängt auch nach Ansicht anderer Autoren (74,175,193,256,257) eine hohe intragastrale Nitrit- bzw. Nitrosaminkonzentration einzig und allein mit dem intragastralen pH-Milieu zusammen, ohne Rücksicht auf die Art der Schleimhautläsion (Ulkus, Karzinom) oder Operationsart, nur mit dieser über eine dadurch bedingte Veränderung des intragastralen pH-Milieus. Auch im vagotomierten Magen ist jedoch meistens noch eine gastrale Säuresekretion während der Nahrungsaufnahme möglich (111). Nach HOLLE und HART (102,282) ist ein Nüchtern-pH um 3 im komplett vagotomierten Magen als ideal anzusehen,

weil sich nur dann Gastrinstimulation und Säurehemmung im Gleichgewicht befinden und keine Säuresekretion stattfindet. Eine adäquat ausgeführte selektiv proximale Vagotomie erniedrigt die basale Säuresekretion (BAO) auf $< 1 \text{ mEq/l}$ und die maximale Säuresekretion (MAO) nach Penta-gastrinstimulation auf $< 10 \text{ mEq/l}$ 5 Jahre lang oder länger nach Operation (111), da der direkte vagale Einfluß auf die Parietalzellen so gut wie möglich ausgeschaltet ist. Außerdem ergibt sich auch eine signifikante Abnahme des Magensaftvolumens nach SPV (19).

Bei meinen Messungen des pH-Wertes im vagotomierten Magen zeigte sich ein mittlerer pH-Wert um 4, der mittlere pH-Wert der Basalsekretion bei UD lag um 3, die stimulierte Säuresekretion jedoch deutlich höher als bei SPV+PP. Dies erklärt m.E. die signifikanten Unterschiede zwischen SPV+PP und UD bezüglich der Nitrit- und Keimzahlmenge.

Nach HOLLE und HART (102) resultiert aus einer optimal durchgeführten Vagotomie u.U. in der interdigestiven Phase auch ein vermehrter rhythmischer Reflux von alkalischem Duodenalinhalt, falls die vagale Innervation des Duodenum ungestört bleibt. Durch diesen alkalischen Reflux wird im intakten Antrum über Gastrinsekretion relative Säurebildung stimuliert, welche noch eine normale aktuelle Azidität auch im nüchternen Zustand bewirkt. Möglicherweise wird auch durch diesen Mechanismus im Magen nach SPV intragastrale bakterielle Nitritbildung verhindert, was

nach Resektion mit Antrektomie nicht mehr möglich ist. Daher liegt nach LEHMANN et al. (150) der Vorteil der selektiv proximalen Vagotomie (gegenüber anderen Vagotomieformen)

- in der Erhaltung der antralen Motilität,
- in einer annähernd normalen Magenentleerung,
- in einer ausreichenden Säurereduktion sowie auch
- in einem verminderten duodenogastralen Reflux im Vergleich zu resezierenden Verfahren.

Die von mir untersuchten Patienten mit SPV+PP wiesen nahezu alle noch eine geringe Säuresekreptionsfähigkeit nach Stimulation mit Pentagastrin auf. Auch BUTTERFIELD et al. (22) und WATT et al. (258) berichten über Säuresekreptionsvermögen nach Vagotomie. Dies dürfte auch die geringen Unterschiede zwischen K und SPV+PP bezüglich der Nitritkonzentration erklären. Durch eine intakt gebliebene Antruminnervation postoperativ bleibt die gastrale Phase der Magensekretion erhalten, so daß keine komplette Anazidität wie im Resektionsmagen resultiert (64,104,105, 111,132). Außerdem ist bei intakter Antruminnervation noch am ehesten eine aktive Entleerung des proximal denervierten Magens möglich (104).

Nach den Untersuchungen von FALTER et al. (63,64) und HELLERER und FALTER (93) wird durch eine Drainageoperation wie der form- und funktionsgerechten Pyloroplastik nach HOLLE eine annähernd normale Magenentleerungsfunktion er-

reicht, wodurch Stasis des Mageninhalts und der weiteren bakteriellen Besiedlung verhindert werden können. Desgleichen tritt dabei ein duodenogastraler Reflux gehäuft auf (90).

Auch bei meinen Untersuchungen des Entleerungsverhaltens nach Vagotomie und Pyloroplastik nach HOLLE zeigte sich im Durchschnitt eine annähernd normale Entleerung, während bei Ulcus-duodeni-Patienten diese meist deutlich verzögert war. Dennoch war hierbei trotz Stasis des Mageninhalts keine Erhöhung der intragastralen Keimzahl nachzuweisen und keine vermehrte Nitritkonzentration, ganz im Gegenteil lag diese sogar deutlich unter der Nitritkonzentration von K und SPV+PP, was an der signifikant gesteigerten Säuresekretion liegt. Daraus wird ersichtlich, daß eine Stasis im Magen allein, bei gleichzeitigem Säureüberschuß, die bakterielle Besiedlung und Nitritbildung sogar eher noch vermindert. Dies dürfte auch für Vagotomien ohne Drainageoperationen gelten, bei welchen von verzögerter Entleerung berichtet wird, wodurch der Kontakt schädlicher, d.h. besonders auch kanzerogener Substanzen mit der Magenwand eher verlängert wird (90,93,130). Desgleichen sind auch durch eine Stasis des Mageninhalts bei einem Patienten mit chronischen Ulcus duodeni aus vorgenannten Gründen die Voraussetzungen für intragastrale bakterielle Nitrosaminbildung äußerst ungünstig. Auch BEGER et al. (12) berichten über verzögerte Magenentleerung bei Ulcus duodeni. GIANNELLA

et al. (74) sehen, neben der Magenentleerungsrate, in erster Linie die Säuresekretion als Hauptbarriere gegen dauerndes Wachstum von Mikroorganismen.

Auch bei deutlich verzögertem Entleerungsverhalten in der UD-Gruppe fand sich häufig ein szintimetrisch nachweisbarer Reflux. Trotz dieses duodenogastralen Refluxes, welcher durch Rigidität und Deformierung des Pylorus nach chronischer Entzündung bedingt ist (105,152,153). war in meinen Untersuchungen kein Anzeichen einer vermehrten Nitrosaminbildung durch vermehrte Nitritentstehung bei Ulcus duodeni intragastral nachweisbar. Dies macht deutlich, daß ein duodenogastraler Reflux an sich noch keine intragastrale pH-Milieuveränderung sowie Schleimhautschädigung nach sich ziehen muß, falls durch entsprechende Säuresekretion auf alkalischen Duodenalsaft reagiert werden kann. Außerdem zeigte sich auch aus den szintimetrischen Messungen, daß ein duodenogastraler Reflux bei allen Entleerungsarten etwa gleich häufig nachzuweisen ist. Der pH-Wert, wie aus obigen Erläuterungen hervorgeht, ^{der} für das Zustandekommen sowohl rein chemischer als auch bakteriell katalysierter Nitrit- bzw. Nitrosaminbildung von wesentlicher Bedeutung ist, wird also einerseits durch Entleerungsweise sowie Refluxrate bestimmt, andererseits aber in erster Linie durch die Fähigkeit des (Rest-)Magens, hierauf mit Säureausstoß zu "antworten". Diese Säuresekretionsfähigkeit wird umso

geringer, je mehr reseziert wurde, woraus die alkalischen Resektionsmägen resultieren. Daher fand sich auch postoperativ bei Vagotomie in Kombination mit den verschiedenen Pyloroplastikarten bzw. einer Pylorektomie in erster Linie ein Zusammenhang zwischen pH-Wert bzw. BAO und Nitrit- bzw. Nitrosaminkonzentration. Ein duodenogastraler Reflux ist dabei erst dann von Bedeutung, wenn das alkalische Sekret aus dem Duodenum nicht mehr hinreichend durch Säure neutralisiert werden kann. Das gleiche gilt für das Ausmaß der Besiedlung des Magens mit (nitratspaltenden) Mikroorganismen. Bezüglich der Keimart oder Keimzahl fanden sich bei mir keine Unterschiede zwischen den einzelnen Pyloroplastikformen. Unabhängig von der Art der operativen Korrektur am Pylorus ergab sich bei postoperativ eher neutralem bis alkalischem pH-Milieu eine deutlich erhöhte Keimzahl bzw. eine vermehrte Anzahl pathogener Keime, welche zu Nitratspaltung bzw. Nitrosaminsynthese bei geeigneten Reaktionsbedingungen fähig sind.

DOMELLOF et al. (43) fanden bei Patienten nach BI-Operation häufiger eine orale Bakterienflora, während bei BII-Patienten eher intestinale Flora vorherrscht; Klebsiellen und Clostridienarten waren häufig neben E.coli-Stämmen nachzuweisen, welche besonders stark zur Nitratreduktion befähigt sind. MUSCROFT et al. (175) fanden E.coli-Bakterien besonders häufig nach resezierenden Verfahren und bei Magenkarzinom. Ähnliches galt auch für Clostridium spp.

Ich konnte dagegen keine bestimmte Keimart einem bestimmten pyloroplastischen Verfahren zuordnen, denn es unterscheiden sich wohl auch diese Verfahren zu wenig voneinander bezüglich der Auswirkungen für das Wachstum der Bakterien im Gegensatz zu den verschiedenen resezierenden Methoden.

Auch bei Patienten mit postoperativ beschleunigter Magenentleerung und duodenogastralem Reflux waren also kaum vermehrte Keimzahlen nachweisbar bei ausreichender Magensäure. Daher läßt sich meiner Ansicht nach aus dem Vorkommen von duodenogastralem Reflux allein postoperativ nach SPV+PP noch keine Aussage über ein gesteigertes Krebsrisiko machen. Wesentlich ist also aus meinen Untersuchungen, daß durch eine SPV+PP nach HOLLE im Vergleich zum Kollektiv magengesunder Kontrollpersonen die durchschnittlichen Nüchtern-pH-Werte sich kaum unterscheiden, diese also bei pH 4 liegen. Dieser Nüchtern-pH-Wert tötet zwar vorhandene Mikroorganismen (auch nitratspaltende) nicht mehr ab, stellt jedoch kein Reaktionsoptimum für die bakterielle Nitratreduktion dar. Dieses Reaktionsoptimum wird vielmehr durch resezierende Mageneingriffe wie z.B. Operationen nach Billroth geschaffen, so daß dort im Vergleich zu SPV+PP auch deutlich höhere Nitritkonzentrationen zu finden sind.

Im gesunden Magen können Mikroorganismen durch ungestörte ausreichende Säureausschüttung wieder vernichtet werden, was nach einer exakt durchgeführten rezidivsicheren SPV+PP nach HOLLE erst nach Jahren wieder möglich sein dürfte.

Nitrosamine fand ich ausschließlich bei Nüchtern-pH-Werten über 6, bei gleichzeitiger bakterieller Besiedlung, d.h. nur bei Patienten nach SPV und erweiterter offener Pyloroplastik, Pylorotomie und bei einem Patienten mit Pylorotomie und Gastroenteroanastomose. Die Gefahr einer bakteriellen Nitrosaminsynthese ergibt sich also tatsächlich, nach meinen Messungen hauptsächlich dann, wenn postoperativ im Nüchternmagensaft dauernd Nüchtern-pH-Werte > 6 vorlagen, d.h. wenn auch nach Säurestimulation keine Säuresekretion erfolgt. Dieses Risiko ist jedoch i.A. bei Durchführung einer SPV mit Pyloroplastik nach HOLLE wesentlich geringer als bei resezierenden Operationsverfahren.

Bei Vagotomien besteht jedoch andererseits das dauernde Dilemma zwischen Rezidivgefahr durch zu wenig ausreichende Durchtrennung der Vagusfasern, folglich auch postoperativ wieder ulkusfördernder Säurebildung und äußerst gründlicher Durchtrennung der Vagusfasern mit dauerndem alkalischen intragastralen pH-Milieu und seinen möglicherweise krebsbegünstigenden Folgen. Ein dauerndes intragastrales pH-Milieu über 6 sowohl nach Insulin- als auch nach Pentagastrinstimulation postoperativ erwies sich als optimal für Nitrit- bzw. Nitrosaminsynthese durch Bakterien. Dies zeigte sich ausnahmslos bei den von mir untersuchten Patienten nach Billroth-II-Operation, bei welchen insgesamt die pH-Werte - auch nach Stimulation - zwischen 6 und 7 lagen, und es erklärt auch die fast doppelt so hohen intra-

gastralen Nitritkonzentrationen dieser Gruppe im Vergleich zu K bzw. SPV+PP, sowie die deutlich erhöhte Keimzahl, was auch mit den Ergebnissen anderer Autoren übereinstimmt.

Ein gleichzeitig operativ verursachter chronischer Reflux von alkalischem Magensaft unter diesen Bedingungen dürfte noch zusätzlich einen begünstigenden Effekt auf bakterielles Wachstum und Metabolismus haben bei gleichzeitig vorhandenen Gallensäuren und Lecithin bzw. Lysolecithin, wie oben schon ausführlich erläutert.

Es kommt jedoch sicher bei der Beurteilung der Intensität eines duodenogastralen Refluxes darauf an, mit welcher Methodik er nachgewiesen wurde. Von verschiedenen Autoren (54,81,89,112,117,124,151, 77,157,158,174,230,247) werden dabei die unterschiedlichsten Verfahren beschrieben.

In meiner Untersuchung wurde der Reflux szintimetrisch mittels Gammakamera nach Ingestion einer bestimmten Menge einer radioaktiven Substanz in den Magen gemessen. Dies stellt jedoch meiner Ansicht nach ein wesentlich ungenaueres Verfahren dar als etwa der Nachweis durch zytolytische Substanzen (10,11,38,49,100,224,233) wie Gallensäuren, Lysolecithin oder Bilirubin aus dem Duodenalinhalt im Magenlumen. Ich habe diese Substanzen nicht bestimmt, so daß ich auch keine Aussage über ihr Vorkommen nach SPV+PP nach HOLLE treffen kann.

Bei Untersuchung der verschiedenen Pyloroplastikformen nach Vagotomie im Hinblick auf Entleerung und Nitritkonzentration zeigte sich, daß, je radikaler der Eingriff am Pylorus, umso eher die Entleerung beschleunigt, d.h. umso niedriger $T_{50}\%$ und $Re\ t.$ 30', und umso höher die gemessene Nitritkonzentration bzw. -gesamtmenge (TNO_R) ist, obwohl in den drei Untergruppen bei meinen Messungen keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Nüchtern-pH-Wertes bzw. der BAO nachzuweisen waren. Bei submuköser Pyloroplastik fanden sich jedoch die niedrigsten Nitritkonzentrationen und keine N-Nitrosoverbindungen! Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch SCHUMPELICK und BEGEMANN (224,221) bei der Untersuchung verschiedener Pyloroplastikarten (HEINECKE-MIKULICZ, JABOULAY, FINNEY).

Ich konnte aus den Ergebnissen meiner Untersuchungen keine Erklärung dafür finden, warum die intragastralen Nitritkonzentrationen innerhalb der Pyloroplastikarten mit der Radikalität der Ausführung anstiegen. Aus dem Verhalten der jeweiligen BAO- bzw. pH-Werte bei den unterschiedlichen Pyloroplastiken ließ sich dafür keine Antwort ableiten. Eventuell sind hierbei noch andere Reaktionspartner mit beteiligt, von welchen die Nitritbildung abhängt.

Bezüglich der Nitritmengen erwies sich hierbei die submuköse Pyloroplastik als der am wenigsten einschneidende Eingriff am Pylorus am günstigsten, obwohl auch hierbei

sehr häufig ein duodenogastraler Reflux, jedoch keinerlei Nitrosamine zu finden waren. Nach HOLLE und HOLLE (114) wird durch eine submuköse Pyloroplastik die Magenentleerungsrate am besten dem normalen Zustand angeglichen, was sich auch aus meinen Untersuchungen ergab. Gleichzeitig soll nur eine submuköse Pyloroplastik die postprandial gesteigerte Gastrin- und Säuresekretion nach Vagotomie verringern, was bei permanent offenstehendem plastischen Verfahren (z.B. nach FINNEY, JABAOLAY) nicht so gut erreicht wird, da diese ein anormales Sekretverhalten begünstigen (106,108,110,111). Allerdings ist diese geschlossene oder submuköse Pyloroplastik nur für den organisch am wenigsten veränderten Pylorus geeignet. Auch SIEWERT und MÜLLER (231) sind der Ansicht, daß die von HOLLE (107,113) beschriebene Technik der submukösen Pyloroplastik mit Querexzision des muskulären Pylorusringes wohl geringere Folgen hat, was Reflux von duodenalem Inhalt, Dumpingsyndrom u.ä. betrifft, als z.B. die erweiterte Pyloroplastikform nach HEINECKE-MIKULICZ, da diese Form auch das terminale Antrum beeinträchtigt. Auch REISER und HOLLE (184) konnten im Tierversuch nachweisen, daß nach einer submukösen Pyloroplastik die Krebsinduktion der antroduodenalen Motilität weniger gestört war als nach einer Pyloroplastik vom Typ HEINECKE-MIKULICZ. REISER et al. (185) bestätigen den Vorteil der submukösen gegenüber der offenen Pyloroplastik auch aufgrund der bei ersterer besser

erhaltenen Elastizität im Pylorusbereich. Diese werde bei der offenen Pyloroplastik nicht so gut erreicht; deren alleinige Anwendung bei pathologisch alteriertem Pylorus erbringe jedoch ebenfalls den notwendigen Drainageeffekt, ohne dabei tiefgreifende Motilitätsstörungen in dieser Zone des Magens zu verursachen. SCHMIDT et al. (217) fanden bei postoperativer Nachuntersuchung (mittlere Zeit nach Operation 40 Monate, 3-9 Jahre), daß bei submuköser Pyloroplastik Häufigkeit und Grad des Refluxes sowohl gegenüber den postoperativen Werten als auch im Vergleich zu den anderen Pyloroplastikformen (offene Pyloroplastik, Pylor-ektomie) signifikant geringer sind. Sie konnten in keinem Fall von submuköser und nur zweimal bei offener Pyloroplastik bzw. einmal bei Pylor-ektomie ähnlich hohe Reflux-indices nachweisen wie nach Billroth-Resektionen. Insgesamt ergab sich postoperativ ein etwas niedrigerer Gallereflux als präoperativ. Eine SPV mit Pylor-ektomie erwies sich funktionell sehr oft weniger zufriedenstellend als eine SPV mit erweiterter offener Pyloroplastik (105,111,114). Selbst die geringste Pylor-ektomie ist funktionell weniger effizient als die oben genannten Pyloroplastikformen, was auch für breite Pyloroplastiktypen nach JABOULAY-FINNEY gilt.

Bei Pylor-ektomien waren röntgenologisch stärkere Abweichungen vom normalen Motilitätsverhalten des Magens und vom Magentonus zu beobachten (105).

Als Ergebnis aus meinen Untersuchungen zeigt sich, daß auch nach einer SPV+PP nach HOLLE im Magen durchaus Nitrosamine synthetisiert werden können, falls ein pH-Optimum für bakterielle Katalyse von über 6 im Nüchternmagensaft zustande kommt und die BAO nahezu immer bei 0 liegt. Der mittlere Nüchtern-pH-Wert nach SPV+PP nach HOLLE fand sich jedoch mit Werten um 4 in einem wesentlich günstigeren Bereich als bei den resezierenden Verfahren wie z.B. BII, bei welchem die Nüchtern-pH-Werte ausnahmslos über 6 lagen und keinerlei Säure mehr nachzuweisen war.

Bei allen Vagotomien mit oder ohne Drainageverfahren ergibt sich das Problem der Balance zwischen zu geringer Säurereduktion, was Ulkusrezidive hervorrufen kann, und ausreichender Säurereduktion, wodurch wiederum ein Wachstum pathogener Keime mit möglicher Kanzerogenbildung begünstigt wird.

Wie beurteilen nun andere Autoren das Krebsrisiko des vagotomierten Magens?

Die Ausgeprägtheit eines operativ hervorgerufenen duodeno-gastralen Refluxes u.a. auch nach Vagotomie plus Drainageoperation könnte aufgrund von experimentellen Beobachtungen verschiedener Autoren eine wesentliche Ursache für chronische Gastritiden darstellen (25,39,149,162,170,171,183, 206,231,247,248), was bis zur Malignomentstehung fortschreiten könnte (39,247,248). Je stärker durch ein Opera-

tionsverfahren ein duodenogastraler Reflux begünstigt wird, umso höher liegt die dadurch begünstigte Zellproliferationsrate der Magenmukosa, auch ohne gleichzeitige Kanzerogenapplikation (141,144,145,146), wenn sich auch noch kein Beweis für ein daraus sich entwickelndes Karzinom darstellen läßt (146). Andere Autoren kamen aufgrund neuester experimenteller Untersuchungen hingegen zu der Erkenntnis, daß ein duodenogastraler Reflux, sei es mit oder ohne Vagotomie, keinerlei ultrastrukturelle Veränderungen am Epithel der Antrumschleimhaut hervorruft (3).

Zur Zeit kann das Problem maligner Neubildungen nach nicht-resezierenden Operationsverfahren wie z.B. nach Vagotomien mit oder ohne zusätzliche Drainageoperation noch nicht sicher ausgelotet werden. Deshalb sind noch weitere sorgfältige Langzeitbeobachtungen notwendig (32,142,231,258).

EWE (61) hält aufgrund des postoperativ erhöhten pH-Wertes nach Vagotomie vermehrt bakterielles Wachstum mit Nitritbildung und Nitrosaminsynthese für durchaus möglich, wenn auch seiner Ansicht nach immer noch unbekannt ist, ob im Magen vorhandene Nitrosaminverbindungen das Krebsrisiko erhöhen und ob sie überhaupt kanzerogen sind. STURNIOLO et al. (238) lehnen aufgrund ihrer experimentellen Untersuchungen einen Zusammenhang zwischen Konzentration intra-gastraler Nitrosaminverbindungen und fortschreitender Schädigung der Mukosa des Magenstumpfes ab. Sie halten jedoch

nichtresezierende Verfahren für wesentlich günstiger im Hinblick auf eine Karzinogenese im Magen durch Risikofaktoren wie N-Nitrosierung sowie durch eine gestörte gastroduodenale Passage. Auch nach Ansicht von EWE (61) ist die Vagotomie als Operationsverfahren allerdings noch viel zu jung, um die Frage erhöhten Karzinomrisikos überhaupt beantworten zu können und LUX, SCHRÖDER et al. (61) halten die Entstehung von Karzinomen im vagotomierten Magen durch erhöhten duodenogastrischen Reflux für kaum wahrscheinlich. Es sind auch viel zu wenig gesicherte Tatsachen bekannt, wonach das Risiko der Karzinomentstehung nach Vagotomie eindeutig beantwortet werden könnte (61). DEANE et al. (36) und SCHUMPELICK und SCHASSAN (223) kamen aufgrund ihrer Untersuchungen zu dem Ergebnis, daß nach einer Vagotomie mit oder ohne Pyloroplastik bezüglich der postoperativen Bakterienkolonisation des Magensaftes für die Patienten ein geringeres Krebsrisiko besteht als nach resezierenden Eingriffen, welche wegen des deutlicher alkalischen postoperativen pH-Milieus im Vergleich zu vagotomierten Mägen nahezu immer Bakterien sowohl der Oral- als auch besonders der Fäkalflora aufweisen. SCHUMPELICK et al. (220,224) konnten darüber hinaus im vagotomierten Magen selbst bei zusätzlicher Drainageoperation aufgrund des sauren pH-Milieus nur geringfügige Refluxwerte (Lysolecithin, Gallensäuren, Phospholipide) nachweisen, so daß die Autoren daher durch diese Faktoren kaum Langzeitschäden im Magen nach Vagotomie erwarten.

Nach Angabe der Autoren wurde bislang auch noch nie über "Stumpf"-Karzinome nach Vagotomie und Drainageverfahren, bis zu 15 Jahre postoperativ, berichtet. Somit läßt sich mit SCHUMPELICK (221) sagen, daß die Vagotomie eine Säuredepression nach Maß bewirkt, nämlich soviel, wie zur Ulkusheilung nötig ist, sie beläßt aber gleichzeitig noch soviel Säure, wie zum Säureschutz des Magens notwendig ist. Diese Feststellung gilt m.E. auch für das Verfahren der SPV+PP nach HOLLE, wenn auch hierbei möglicherweise sogar die Gefahr der Rezidiventstehung größer ist als die der Karzinomentwicklung. Außerdem läßt sich meiner Ansicht nach, falls tatsächlich ein Karzinom im vagotomierten Magen entstanden ist, keineswegs eindeutig klären, ob dies nicht auch ohne Vagotomie entstanden wäre, etwa nach Vagotomie wegen chronischer Ulcera ventriculi, welche ja bekanntlich zur Karzinomentstehung im Magen disponieren. SCHUMPELICK und SCHASSAN (223) wiesen außerdem in den stark bakteriell kontaminierten alkalischen Resektionsmägen deutlich häufiger chronisch atrophische Gastritiden mit und ohne intestinale Metaplasien nach, während unter nahezu sterilem, - im Gegensatz zu meinen Untersuchungen bei SPV+PP - Magensaftmilieu der Vagotomien überwiegend normale Schleimhautverhältnisse anzutreffen waren. Auch BÖCKLER et al. (15) und SCHLAG et al. (210-212) kamen aufgrund ihrer Untersuchungen zu dem Ergebnis, daß durch nichtresezierende Verfahren wie eine Vagotomie kaum die pathophysiologischen Voraussetzungen zur intragastralen Krebsentstehung geschaffen werden.

RUMPF et al. (194) konnten im Tierversuch an sogar mit N-Methyl-N-Nitrosoguanidin (MNNG) gefütterten Katzen nachweisen, daß die nach trunkulärer Vagotomie auftretenden Schleimhautveränderungen keinen krebsbegünstigenden Faktor darstellten. GEEL et al. (73) konnten 17 Jahre nach Vagotomie (TV od. SG) und Pyloroplastik nach HEINECKE-MIKULICZ (erweiternd) oder FINNEY (anastomosierend) über gute Ergebnisse berichten. Kein einziger der 51 untersuchten Patienten hatte ein Karzinom. Deshalb halten die Autoren eine Karzinomentstehung im vagotomierten Magen für weniger wahrscheinlich als im resezierten. Nach Ansicht von KEIGHLEY et al. (129) gibt es, obwohl anscheinend eine erhöhte Inzidenz für Magenstumpfkarcinom nach partieller Gastrektomie wegen Magenulkus besteht, weniger überzeugende Anhaltspunkte für ähnliche Zusammenhänge zwischen Magenkrebs und Vagotomie oder Resektion wegen Ulcus duodeni. WATT et al. (258) berichten von einer britischen Studie, welche Überlebenszeit und Todesursache bei Patienten mit operativer Therapie des Ulcus ventriculi/duodeni untersucht hatte, wonach keine erhöhte Magenkarzinominzidenz festzustellen war. Deshalb bestehen ihrer Ansicht nach Zweifel über die tatsächliche Bedeutung von Magenkrebs und Magenoperation, obwohl wie allgemein anerkannt, Veränderungen der Mukosa gewöhnlich postoperativ auftreten.

Es herrscht unter den Verfechtern der Vagotomie allerdings auch große Meinungsverschiedenheit über die Notwendigkeit des Hinzufügens einer Pyloroplastik bzw. eines Drainageverfahrens zur Vagotomie. So ergab sich aus den Tierexperimenten von MEISTER et al. (162), daß der die Proliferation begünstigende Effekt der Vagotomie (TV) in Verbindung mit MNNG, das im alkalischen Milieu noch mehr zur Wirkung kommt, verstärkt wurde. Dies wurde jedoch durch eine zusätzliche Pyloroplastik leicht abgeschwächt, so daß dann nur solche Epithelveränderungen in Erscheinung traten, welchen denen bei nichtoperierten Tieren gleichen, die mit MNNG gefüttert worden waren. Die Autoren erklären sich dies durch die nach Pyloroplastik veränderte Pylorusfunktion, welche eine gesteigerte Entleerungsrate auch bei karzinomhaltigem Mageninhalt zur Folge hatte. Ebenso berichten verschiedene andere Autoren über eine gesteigerte Entleerungsrate nach Vagotomie plus Drainageverfahren in Form einer Pyloroplastik (105,106, 151,230,237). Dies begünstigt auch einen verminderten Kontakt der durch die Vagotomie leichter alterierbaren Magenschleimhaut mit kanzerogenen Substanzen (90,93,130), was die verzögerte Inaktivierung von N-Nitrosoverbindungen, z.B. im neutralen pH-Milieu des vagotomierten Magens etwas ausgleichen könnte (71,162). So konnten bei einer SPV ohne Pyloroplastik mit resultierenden Staseulzerationen (schon vorgeschädigte Schleimhaut), ebenso wie bei BII-Resektionen mit obligatem Reflux tierexperimentell bei gleichzeitiger

Gabe von N-Methyl-N-Nitrosoguanidin (MNNG) prämaligne Zellbildveränderungen der Magenschleimhaut provoziert werden (92). Jedoch könnte eine chronische Hypochlorhydrie z.B. auch bei Vagotomie o h n e Drainageverfahren Gastritiden sowie bakterielle Besiedlung des Magens begünstigen, wobei jedoch duodenogastrale Refluxprobleme eher eine untergeordnete Rolle spielen dürften (231). Nach MOSIMAN et al. (171) hängen präkanzeröse Veränderungen nicht mit einem etwa durch ein Drainageverfahren bedingten Gallereflux, sondern vielmehr mit einem Nüchtern-pH > 4 zusammen, was vielleicht eine Folge bakterieller Besiedlung ist und auch nach Vagotomie vorkommen könnte.

STEGEMANN et al. (235) gingen der Frage des Karzinomrisikos nach verschiedenen Vagotomieformen im Tierversuch an Ratten nach. Ihre auffälligsten Befunde waren zu 6% und 8% Karzinom-entstehung nach selektiv proximaler und trunkulärer Vagotomie m i t Pyloroplastik ohne Karzinogenexposition. Außerdem kamen STEGEMANN et al. im Gegensatz zu vielen anderen zu dem Schluß, daß postoperativ gleichzeitige Karzinogenexposition keine höhere Zahl von Tumoren erbrachte. Bösartige Geschwülste traten in ihren experimentellen Untersuchungen nur in einem pH-Bereich von über 4 auf, was sie einerseits auf die Vagotomie selbst, andererseits auf den duodenogastrischen Reflux nach Drainageoperation zurückführten; Sorglosigkeit bezüglich des Karzinomrisikos nach Vagotomie ist daher ihrer Ansicht nach fehl am Platz.

TOTTEN et al. (248) berichten über Untersuchungen, nach denen bei Patienten nach (trunkulärer) Vagotomie wegen rezidivierender Ulcera duodeni früher (im Mittel 8,5 Jahre) als bei Patienten nach Magenresektion wegen chronischer Magen-Darm-Ulcera (im Mittel 24 Jahre, $p < 0,001$) kanzeröse Veränderungen des Magens diagnostiziert wurden. Sie postulieren biologische Unterschiede in der Wachstumsgeschwindigkeit bei Tumoren, die nach (trunkulärer) Vagotomie auftraten, im Vergleich zu solchen nach resezierenden Verfahren. Nach TOTTEN et al. scheint viel mehr die gleichzeitige Pyloroplastik bei (trunkulärer) Vagotomie für ein Magenkarzinom zu prädisponieren, zumal der häufigste Sitz des beginnenden Magenkarzinoms der dem Pylorus nächstgelegene Teil des Antrums ist, welcher nach partieller Gastrektomie eliminiert ist. Tumore, welche sich nach Vagotomie und Pyloroplastik im Magen entwickeln, sollen sich außerdem aggressiver und schneller im Wachstum verhalten als solche nach partieller Gastrektomie (248). Auch WATT et al. (258) fanden histologische Veränderungen der Magenwand, von chronischer Oberflächengastritis bis hin zu mittel bis schweren dysplastischen Veränderungen sowohl nach resezierenden als auch nichtresezierenden Verfahren, wie Vagotomie und Drainageoperation, wobei letztere Patientengruppe höhergradige dysplastische Veränderungen zeigte, und zwar sogar schon relativ kurze Zeit nach der Operation, obwohl in dieser Gruppe ein durchschnittlich niedriger mittlerer pH-Wert zu finden war (um 4).

BURNS et al. (20) berichten ebenfalls über ein Ansteigen der Magenkarzinomrate nach Vagotomie und Drainageoperation. Viele Autoren sehen also schon im Anlegen einer Pyloroplastik an sich eine mögliche Ursache für spätere Krebsentstehung im Magen, während nach einer proximal gastralen Vagotomie hingegen - ohne Pyloroplastik - z.B. ein duodeno-gastraler Reflux nur eine untergeordnete Rolle spielt (192), 231). KEIGHLEY et al. (128) und DEWAR et al. (39) demonstrierten schon früher die Bedeutung eines normal funktionierenden Antro-Pyloro-Duodenal-Segmentes als Antirefluxbarriere; ihrer Ansicht nach bleibt diese Barriere am ehesten nach Highly Selective Vagotomy (HSV) erhalten, weil hierbei keinerlei Eingriffe am gastroduodenalen Übergang ausgeübt werden, weshalb auch nach diesem Operationsverfahren der intra-gastral meßbare Reflux am geringsten sei. Auch KNIGHT et al. (1983) halten die proximal gastrale Vagotomie (PGV) für die zur Zeit sicherste Operation bei Ulcus duodeni und Ulcus ventriculi im präpylorischen Bereich. Ihrer Ansicht nach führt die Kombination der PGV mit einer Drainageoperation zu vermehrten postoperativen Beschwerden.

Meiner Ansicht nach hängt das Karzinomrisiko nach Vagotomie in erster Linie vom dauernd vorherrschenden intra-gastralen pH-Milieu postoperativ ab, gleichgültig, ob die Vagotomie (SPV, PGV, TV, HSV) mit einem Drainageverfahren (Pyloroplastik/Pylorotomie) kombiniert wird, oder nicht. Ist ein alkalisches pH-Milieu ständig vorhanden, was auch schon Wochen

nach der Operation vorkommt, so ist auch nach Vagotomie eine Entstehung von kanzerogenen Substanzen wie N-Nitrosoverbindungen möglich, wie sich aus meinen Untersuchungen bei drei von 65 vagotomierten Patienten zeigte. Ob diese Nitrosamine ständig in den untersuchten Mägen gebildet werden, oder nur sporadisch entstehen und ob sie wirklich Metaplasien im Magen verursachen, kann höchstens durch vielfach wiederholte Untersuchungen festgestellt werden.

Im Magen kommen als mögliche Vorläufer für N-Nitrosoverbindungen nicht nur nitrosierbare Amine aus Nahrungsmitteln vor, sondern auch **A r z n e i m i t t e l** in Betracht, wie schon oben genannt. LIJINSKY (156), MIRVISH (166), ZIEBARTH (263) und RAO und KRISHNA (180) konnten Nitrosaminbildung aus verschiedenen Arzneimitteln auch schon bei pH-Werten zwischen 3 und 4, welche sich auch nach Vagotomie im Nüchternmagen finden, nachweisen. Nach neueren Untersuchungen können derartige Nitrosierungsreaktionen im Magen durch Ascorbinsäure (57,67,165), welche einen besonders stark hemmenden Effekt besitzt, verhindert werden. Auch α -Tocopherol (Vit.E) besitzt gute Wirkung als Hemmstoff der Nitrosierung (181). Möglicherweise könnte durch regelmäßige Verabreichung von Vitamin C und Vitamin E die Gefahr der Nitrosaminbildung besonders auch im alkalischen operierten Magen verringert werden (243).

Ist eventuell auch ein Schutz der Mukosa besonders postoperativ vor Bestandteilen des Duodenalinhalts möglich? Hierüber wurde von verschiedenen Autoren auf dem Reflux-Symposium in Brunnen/Schweiz, 1983 berichtet. Laut CODE (26) ist schon seit 1981 bekannt, daß die Magenschleimhaut bei wiederholter Berührung mit "Barrierebrechern" wie z.B. Gallensäuren, erhöht widerstandsfähig wird. Auch durch Vorbehandlung mit Prostaglandin oder einem epidermalen Wachstumsfaktor würde die Säuresekretion verhindert, was wesentlich sei, um die Schädigung der Mukosa zu begrenzen. Ob dieser Mechanismus im alkalischen Magenmilieu, wobei ja, wie bei meinen Untersuchungen, auch nach Vagotomie durchaus ständig pH-Werte zwischen 6 und 7 gemessen werden können, funktioniert, würde ich eher bezweifeln. Nach CODE (26) schützt eine gesteigerte Schleimhautdurchblutung ebenfalls die Mukosa durch raschen Abtransport von schädigenden Substanzen der Submukosa.

BEGEMANN et al. (11) und HALTER (81) schlagen die Verwendung von Antazida vor, um Gallensäuren und Lysolecithin aus Duodenalinhalt zu neutralisieren und damit Magenwandläsionen vorzubeugen. Schon RHODES et al. (186) konnten mit Cholestyramin die Konzentration der Gallensäuren um 90 % reduzieren. Eventuell könnten diese beiden letztgenannten Methoden bei nachgewiesenem alkalischen Reflux postoperativ auch nach Vagotomie und Drainageverfahren die Zerstörung der Zellmembran der Schleimhautzellen vermindern oder wenigstens verzögern. Dadurch wäre vielleicht auch die Gefahr des direkten

Zugangs von Kanzerogenen wie z.B. Nitrosaminen zum Zellkern der Mukosazellen etwas verringert. Dies muß jedoch meines Erachtens noch in vielen Experimenten untersucht werden.

7. Literatur

1. Adriaanse, A., Robbers, J.E.:
Determination of Nitrite and Nitrate in some Horticultural
and Meat Products and in Samples of Soil.
J.Sci.Fd.Agric. 20, 321-325 (1969)
2. Alam, B.S., Saporoschetz, J.B., Epstein, S.S.:
Synthesis of Nitrosopiperidine from Nitrate and Piperidine
in the Gastro-Intestinal Tract of the Rat.
Nature, 232, 199-200 (1971)
3. Allen, A., McQueen, S., Sellers, L.A., Burgess, R.:
The Effects of Bile and Acid on Gastroduodenal Mucus.
2nd Int.Sympos. on Duodenogastric Reflux in
Brunnen, Switzerland 1983 (Abstract)
4. Archer, M.C., Yang, H.S., Okun, J.D.:
Acceleration of Nitrosamine-Formation at pH 3.5 by
Microorganisms. Environmental Aspects of N-Nitroso-Compounds.
IARC Sci.Publ. No. 19, 239-246 (1978)
5. Bach-Nielsen, P., Amdrup, E.:
Peroperative Bacteriologic Examination of the Stomach
and Duodenum.
Acta Chir.Scand. 129, 521-529 (1965)
6. Bauer, H., Brückner, W.L., Welsch, K.H., Holle, F.:
Die nichtresezierende Chirurgie des Gastro-Duodenal-Ulcus.
III.Klinische Resultate.
Münch.Med.Wachr. 118, 785-792 (1976)
7. Bauer, H.:
Operative Korrekturmöglichkeiten des duodenogastralen Refluxes.
Votr.Symp.Europ.Ges.Gastrokamera-Diagnostik
Acron Verlag, Berlin, 115-131 (1978)
8. Bauer, H., Welsch, K.H., Schmidt, G.:
SPV und Pyloroplastik: Experimentelle und klinische Studien
der Chirurgischen Poliklinik der Universität München.
In: Nichtresezierende Ulcuschirurgie. H.Bauer (Hrsg.)
Springer Berlin-Heidelberg-New York 1980, S.179-185
9. Beaumont, W.:
Experiments and Observations on the Gastric Juice and the
Physiology of Digestion.
Plattsburgh, S.95 (1833)

10. Begemann, F., Schumpelick, V.:
Problems in Duodenogastric Reflux Assessment,
Using Bile Acid and Lysolecithin Measurement.
Scand.J.Gastroenterol. 16, Suppl.67, 51-53a (1981)
11. Begemann, F., Schumpelick, V., Bandemer, G.:
Absorption of Bile Acids and Lysolecithin by Antacids.
Scand.J.Gastroenterol. 16, Suppl.67, 191-193 (1981)
12. Beger, H.G., Meves, M. Bittner, R.:
Die Magenmotilität bei der Ulcuskrankheit -
Untersuchung zu verschiedenen Entleerungstypen.
In: Die Gastroenterologische Reihe. Gastrointestinale
Motilitätsstörungen. Pathophysiologische und klinische Aspekte.
Kali-Chemie Pharma Hannover, 1979
13. Blum, A.L.:
Duodener Reflux. Rolle des gastroduodenalen Übergangs.
In: Die Gastroenterologische Reihe. Gastrointestinale
Motilitätsstörungen. Pathophysiologische und klinische Aspekte.
Kali-Chemie Pharma Hannover, 1979, S.111-115
14. Blum, A.L., Sonnenberg, A., Müller-Lissner, S.:
Der duodenogastrale Reflux - Ein Grenzphänomen zwischen
Physiologie und Pathophysiologie des Magens.
In: Magen und Magenkrankheiten. W.Domschke KG.Wormsley
Thieme Verlag Stuttgart-New York 1981, S. 58
15. Böckler, R., Meyer, H., Schlag, P.:
An Experimental Study on Bacterial Colonization, Nitrite
and Nitrosamine Production in the Operated Stomach.
J.Cancer Res.Chir.Oncol. 105, 62-66 (1983)
16. Boyland, E.:
The Effect of Some Ions of Physiological Interest
on Nitrosamine Synthesis.
JARC Sci.publ. 3, 124-126 (1972)
17. Boyland, E., Walker, S.A.:
Effect of Thiocyanate on Nitrosation of Amines.
Nature 248, 601-602 (1974)
18. Brand, G., Hartig, W., Albrecht, H., Kohl, W., Schulz, H.G.:
Einfluß der Selektiv Proximalen Vagotomie auf die Magenmotilität.
Dtsch.Z.Verdaunungs- und Stoffwechselkr. 38, 9-14 (1978)
19. Brückner, W., Heltzel, W., Kleinschmidt, J.:
Pepsin, Intrinsicfaktor und Schleimsekretion nach SPV und
Pyloroplastik. In: Nichtresezierende Ulcuschirurgie, H.Bauer (Hrsg.)
Springer Berlin-Heidelberg-New York 1980, S.185-191

20. Burns, H.J.G., Totten, J., George, W.D.:
Gastric Carcinoma Following Different Types of
Duodenal Surgery.
Read at British Association of Surgical Oncology 1982
(Abstract) Clin.Oncol. 9, 183 (1983)
21. Burri, B., Mosimann, F., Diserens, H., Fontolliet, C.
Mirkovitch, V., Felber, J.P., Jéquier, E., Mosimann, R.:
A Long-Term Study of Different Types of Experimental
Alkaline Reflux and the Effects of its Suppression in Dogs.
2nd. Int.Sympos. on Duodenogastric Reflux,
Brunnen, Switzerland 1983 (Abstract)
22. Butterfield, D.J., Whitfield, P.K., Hobsley, M.:
Changes in Gastric Secretion with Time after Vagotomy and
the Relationship to recurrent duodenal Ulcer.
Gut 23, 1055-9 (1982)
23. Caspary, W.F., Schiessel, R.:
Postoperative Folgezustände nach Vagotomie.
Internist 23, 486-493 (1982)
24. Challis, B.C., Kyrtopoulos, S.A.:
Rapid Formation of Carcinogenic N-Nitrosamines in
aqueous Alkaline Solutions (Short Communication).
Br.J.Cancer 35, 693 (1977)
25. Cheli, R., Giacosa, A., Molinari, F.:
Chronic Atrophic Gastritis and Duodenogastric Reflux.
Scand.J.Gastroent. 16, Suppl. 67, 125-127 (1981)
26. Code, Ch.F.:
Defence Mechanisms of the Gastric Mucosa.
Scand.J.Gastroent. 16, Suppl. 67, 201-204 (1981)
27. Cohen, R.J., Wiernik, P.H., Walker, M.D.:
Acute Nonlymphatic Leukemia Associated with
Nitrourea Chemotherapy. Report of Two Cases.
Cancer Treat.Rep. 60, 1257-1261 (1976)
28. Collins-Thomson, D.L., Sen, N.P., Aris, B., Schwinghamer, L.:
Non-enzymic in vitro Formation of Nitrosamines by
Bacteria Isolation from Meat Products.
Canad.J.Microbiol. 18, 1968-1971, 1972
29. Cooke, A.R.:
Control of Gastric Emptying and Motility.
Gastroenterol. 68, 804-816 (1975)

30. Correa,P., Haenszel,W., Cuello,C., Tannenbaum,S., Archer,M.:
A Model for Gastric Cancer Epidemiology.
The Lancet, 2, 58-59 (1975)
31. Crosby,N.T., Foreman, J.K., Palframan,J.F., Sawyer,R:
Estimation of Steam-Volatile N-Nitrososamines in Food
at the $\mu\text{g/kg}$ Level.
Nature 238, 342-343 (1972)
32. Dahm,K., Werner,B.:
Experimentelles Magenstumpfkarcinom.
In: Das Karzinom im operierten Magen. K.Dahm, M.Rehner (Hrsg.).
Thieme Verlag Stuttgart 1975, S.49-66
33. Dahm,K. Eichen,R., Mitochke,H.:
Das Krebsrisiko im Resektionsmagen.
Langenbecks Arch.Chir. 344, 71-82 (1977)
34. Davenport,H.W.:
Destruction of the Gastric Mucosal Barrier by Detergents and Urea.
Gastroenterology 54, 175 (1968)
35. Davies,W.T., Griffiths,G.H.:
The Effect of Vagotomy and Drainage Operation on the Rate of
Gastric Emptying in Duodenal Ulcer-Patients.
Brit.J.Surg. 61, 509-515 (1974)
36. Deane,S.A., Gatehouse,D., Youngs,D., Burdon,D.W., Alexander-
Williams,J., Keighley,M.R.B.:
Bacterial Flora of the Postoperative Stomach.
Gut 20, A 931-2 (1979)
37. De Bernardinis,G., Guadagni,S., Pistoia,M.A., Amicucci,G.,
Masci,C., Agnifili,A., Carboni,M.:
Gastric Juice Nitrite and Bacteria in Gastroduodenal Disease.
Tumori 69, 231-237 (1983)
38. Dewar,P., King,R.F.G., Johnston,D.:
Bile Acid and Lysolecithin Concentrations in the Stomach in
Duodenal Ulcer Patients Before Operation and After Treatment
and Drainage.
Gut 29, 569 (1982)
39. Dewar,E.P., Dixon,M.P., Johnston,Ch.,M.:
Bile Reflux and Degree of Gastritis After Highly Selective
Vagotomy, Truncal Vagotomy and Partial Gastrectomy for Duodenal Ulcer.
World.J.Surg. 1, 743-750 (1983)

40. Diaz Gomez, M.J., Swann, P.F., Magee, P.N.:
The Absorption and Metabolism in Rats of Small Doses of
Dimethylnitrosamine. Implication for the Possible Hazard
of Dimethylnitrosamine in Human Food.
Biochem. J. 164, 497-498 (1977)
41. Documenta Geigy -
Wissenschaftliche Tabellen (J.R. Geigy (Hrsg.), 7. Auflage)
Basel 1969
42. Domellof, L.:
Gastric Carcinoma Promoted by Alkaline Reflux Gastritis With
Special Reference to Bile and other Surfactants as Promoters
of Post-operative Gastric Cancer.
Med. Hypotheses 5, 463-467 (1979)
43. Domellöf, L., Reddy, B.S., Weisburger, J.H.:
Microflora and Deconjugation of Bile Acids in Alkaline
after Partial Gastrectomy.
Amer. J. Surg. 140, 291-295 (1980)
44. Donaldson, R.M.:
Normal Bacterial Populations of the Intestine and their
Reaction to Intestinal Function.
New Engl. J. Med. 270, 938-944 (1964)
45. Dragstedt, R.L., Woodward, E.R., Linares, C.A., De La Rosa, C.:
The Pathogenesis of Gastric Ulcer.
Ann. Surg. 160, 497 (1964)
46. Drasar, B.S., Shiner, M., McLeod, G.M.:
Studies on the Intestinal Flora.
Gastroenterology 56, 71-79 (1969)
47. Druckrey, H., Preussmann, R., Schmähel, D., Müller, M.:
Erzeugung von Magenkrebs durch Nitrosamide an Ratten.
Naturwiss. 48, 165 (1961)
48. Druckrey, H., Preussmann, R., Ivankovic, S., Schmähel, D.:
Organotrope Carcinogene Wirkungen bei 65 verschiedenen
N-Nitroso-Verbindungen an BD-Ratten.
Z. Krebsforsch. 69, 103-201 (1967)
49. Dupas, J.L., Papazian, A., Caron, J.P., Gineston, J.L., Lorriaux, A.:
Pyloric Bilirubin Outputs: A New Method for Evaluation of Duodeno-
Gastric Reflux.
Scand. J. Gastroent. 16, Suppl. 67, 47-50 (1981)

50. Du Plessis, J.J.;
Pathogenesis of Gastric Ulceration.
Lancet, 1, 974-978 (1965)
51. Ehrlein, H.J.:
Gastric and Duodenal Motility in Relation to Duodeno-
gastric Reflux in Healthy Dogs.
Scand.J.Gastroent. 16, Suppl.67, 23-27 (1981a)
52. Ehrlein, H.J.:
Retroperistaltism and Duodenogastric Reflux in Dogs.
Scand.J.Gastroent. 16, Suppl.67, 29-32 (1981b)
53. Ehrlein, H.J., Schweiker, W.:
Untersuchung über die Ursache eines duodenogastralen
Refluxes beim Hund.
Akt.Gastrol. 8, 523 (1979)
54. Eisenberger, A.S., Wölflle, K.D., Vogt, H., Heidenreich, P.,
Gumrich, H.:
Untersuchungen zur Häufigkeit des duodenogastralen
Refluxes nach SPV und Pyloroplastik mit 99m Tc HIDA-
58. Tagung d. Vereinigung der Bayerischen Chirurgen
München 1981
55. Eisenbrand, G., Preussmann, P.:
Eine neue Methode zur kolorimetrischen Bestimmung von
Nitrosaminen nach Spaltung der N-Nitrosogruppe mit Brom-
wasserstoff in Eisessig.
Arzneimittel-Forsch. 20, 1513-1517 (1970)
56. Eisenbrand, G., Spiegelhalder, P., Preussmann, R.:
Nitrate and Nitrite in Saliva.
Oncology 37, 227-231 (1980)
58. Ellis, D., Kingston, R.D., Brookes, V.S., Walterhouse, J.A.H.:
Gastric Carcinoma and Previous Peptic Ulceration.
Brit.J.Surg. 66, 117-119 (1979)
59. Emas, S.:
Pre- and Postoperative Secretory Tests.
In: Vagotomy, Latest Advances. F.Holle, S.Andersson (Hrsg.).
Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1974, S.133-146

60. Emas, S.:
Nichtresezierende Ulcuschirurgie. Vergleich verschiedener
Operationsverfahren. In: Nichtresezierende Ulcuschirurgie.
H.Bauer (Hrsg.).
Springer, Berlin-Heidelberg-NewYork, 1980, S.232-239
61. Ewe, K., Lux, G., Schröder, D., Cappe, J., Ungeheuer, E.:
Erhöht die Vagotomie das Risiko für Magenkarzinome?
Therapeutische Umfrage.
Med.Welt 34, 31-32 (1983)
62. Falser, N., Reissigl, H.:
Klinische und bakteriologische Untersuchungen über
die bakterielle Besiedlung des Magens.
Z.Allg.Med. 50, 488-497 (1974)
63. Falter, E., Hellerer, O., Rath, H., Music, V.:
Gallensäurenreflux und Keimbeseidlung im operierten Magen -
Tierexperimentelle Untersuchungen. Vortrag
58. Tagung der Vereinigung der Bayerischen Chirurgen, München, 1981
64. Falter, E., Preac-Music, V., Hellerer, O., Brückner, W.L.:
Bakterielle Besiedlung nach resezierenden und nichtresezierenden
Magenoperationen.
Z.Gastroenterologie 20, 33-39 (1982)
65. Fan, T.J., Tannenbaum, S.R.:
Automatic Colorimetric Determination of N-Nitroso Compounds.
J.Agric.Food Chem. 19, 1267-1269 (1971)
66. Fan, T.J., Tannenbaum, S.R.:
Factors Influencing the Rate of Formation of Nitrosomorphine
from Morpholine and Nitrite: Acceleration by Thiocyanate and
other Anions.
J.Agr.Food Chem. 21, 237-240 (1973)
67. Fiddler, W., Pensabene, J.E., Piotrowski, E.G., Doerr, R.C.,
Wassermann, A.E.:
Use of Sodium Ascorbate or Erythroate to Inhibit Formation
of N-Nitrosodimethylamine.
J.Fd.Sci. 38, 1084 (1973)
68. Fine, D.H., Ruffe, F., Lieb, D.:
Group Analysis of Volatile and Non-volatile N-nitroso Compounds.
Nature, 247, 309-310 (1974)
69. Fine, D.H., Rounbehler, D.P.:
Environmental N-Nitroso-Compounds-Analysis and Formation Analysis
by Combined Gas-Chromatography and Thermal Energy Analyzer.
JARC, Sci.Publ.No.14, 117-127 (1976a)

70. Fine, D.H.:
An Assessment of Human Exposure to N-Nitroso Compounds.
JARC, Sci.Publ. No. 14, 267-278 (1976b)
71. Fujita, M., Takami, M., Usugane, M., Napei, S., Taguchi, T.:
Enhancement of Gastric Carcinogenesis in Dogs given
N-Methyl-N'-nitro-N-Nitrosoguanidine following Vagotomy.
Cancer Research 39, 811-816 (1979)
72. Galea, V., Preda, N., Popa, L., Simu, G.:
Experimental Production of Nitrosamines in vivo.
JARC, Sci.Publ. No. 9, 121-124 (1974)
73. Geel, Ch., Rüedi, Th., Kobler, E.:
17-Jahres-Resultate nach Vagotomie und Pyloroplastik.
Schweiz.med.Wachr. 113, 570-571 (1983)
74. Gianella, R.A., Broitman, S.A., Zamcheck, N.:
Gastric Acid Barrier to Ingested Microorganisms in Man:
Studies in vivo and in vitro.
Gut, 13, 251-256 (1972)
75. Goldin, B., Sherwood, L.:
Activation of Carcinogens by Bacterial and Microsomal Enzyme Systems.
Gastroenterol. 85, 200-201 (1983)
76. Gough, T.A., Webb, K.S., Swann, P.F.:
An Examination of Human Blood for the Presence of
Volatile Nitrosamines.
Fd.Chem.Toxicol. 21, 151-156 (1983)
77. Granelli, P., Angelini, G.P., Celli, P.:
Pyloric Function in Duodenogastric-Reflux.
2nd. Int.Sympos. on Duodenogastric Reflux in
Brunnen, Switzerland, 1983 (Abstract)
78. Griffith, C.A., Harkins, H.N.:
Partial Gastric Vagotomy. An Experimental Study
Gastroenterology 32, 96-102 (1957)
79. Haenel, H.:
The Human Normal and Abnormal Gastrointestinal Flora.
Amer.J.of Clin.Nutr. 23, 11 (1970)

80. Hallmann, G., Burkhardt, C.:
Klinische Mikrobiologie.
Thieme-Verlag Stuttgart, S. 361-362 (1974)
81. Halter, F.:
Therapeutic Implications of Duodeno-Gastric Reflux.
Scand.J.Gastroent. 16, Suppl.67, 257-259 (1981)
82. Herada, M., Ishiwata, H., Nakamura, J., Tanimura, A., Ishidate, M.:
Studies on in vivo Formation of Nitroso Compounds (I).
Changes of Nitrite and Nitrate Concentrations in Human Saliva
after Ingestion of salted Chinese Cabbage.
J.Food Hyg.Soc. Japan, 16, 11-18 (1975)
83. Harvey, R.F., Mackie, D.B., Brown, N.J.G., Keeling, D.H., Davies, W.T.:
Measurement of Gastric Emptying Time with a Gamma Camera.
The Lancet I, 16-18 (1970)
84. Hashimoto, S., Yokokura, I., Kawai, J., Mutai, M.:
Dimethylnitrosamine Formation in the Gastro-Intestinal Tract of Rats.
Fd.Cosmet.Toxicol. 14, 553-556 (1976)
85. Hawksworth, G.M., Hill, M.J.:
Bacteria and the N-Nitrosation of Secondary Amines.
Brit.J.Cancer 25, 520-526 (1971 a)
86. Hawksworth, G., Hill, M.J.:
The Formation of Nitrosamines by Human Intestinal Bacteria.
The Biochem.J. 122, 28P-29P (1971)
87. Hawksworth, G., Hill, M.J., Gordillo, G., Cuello, C.:
Possible Relationship Between Nitrates, Nitrosamines and
Gastric Cancer in South-West Colombia.
JARC, Sci.Publ.No. 3, 229-234 (1972)
88. Heathcote, J.G., R.J.Washington:
Amino-Acids and Peptides in Human Gastric Juice with
Particular Reference to Pernicious Anemia. A Review.
Nature, 207, 941-944 (1965)
89. Heil, Th., Mattes, P., Peros, G.:
Reflux and Emptying Rate in Resected Stomach.
Scand.J.Gastroent. 16, Suppl.67, 9-11 (1981)

90. Hellerer, O., Aigner, R., Bauer, H.:
Selektive proximale Vagotomie mit und ohne Pyloroplastik.
Z.Gastroenterol. 18, 74-80 (1980a)
91. Hellerer, O., Stockdorph, O., Reiser, R.:
Significance of Neural and Muscle Changes in the
Antro-Pyloric Area. In: Vagotomy and Pyloroplasty.
Latest Advances 1974-1980, F.Holle, G.E.Holle (Hrsg.)
Springer Berlin-Heidelberg-New York 1980 (b) 66-68
92. Hellerer, O., Falter, E.:
Mucosaveränderungen des Rattenmagens nach operativen
Eingriffen und Karzinogenexposition.
Vortrag 58. Tagung der Vereinigung der Bayerischen Chirurgen,
München 1981
93. Hellerer, O., Falter, E.:
Risikofaktoren zur Karzinogenese nach resezierenden und
nichtresezierenden Eingriffen am Magen.
(Tierexperimentelle Untersuchungen). In: 100 Jahre Ulcus-Chirurgie.
M.Nagel, H.Bünthe, P.Langhans (Hrsg.). Urban & Schwarzenberg Verlag,
München-Wien-Baltimore, 1982 S. 285-291
94. Heltzel, W., Schuppe, H., Brückner, W.L.:
Antrummotilität nach SPV. In: Nichtresezierende Ulcuschirurgie.
H.Bauer (Hrsg.) Springer Berlin-Heidelberg-New York, 1980, S.192-194
95. Heymann, H.:
Operationstechniken und -taktische Probleme.
In: Nichtresezierende Ulcuschirurgie. H.Bauer (Hrsg.).
Springer Berlin-Heidelberg-New York, 1980, S.170-176
96. Hill, M.J., Hawksworth, G.:
Bacterial Production of Nitrosamines in vitro and in vivo.
JARC Sci.Publ. No.3, 116-121 (1972)
97. Hill, M.J., Hawksworth, G., Tattersall, G.:
Bacteria, Nitrosamines and Cancer of the Stomach.
Br.J.Cancer 28, 562-567 (1973)
98. Hill, M.J.:
The Role of Colon Anaerobes in the Metabolism of Bile Acids
and Steroids and its Relation to Colon Cancer.
Cancer 36, 2387 (1975)
99. Hill, M.J.:
Bacterial Metabolism - An Human Carcinogenesis.
Br.Med.Bull. 36, 89-94 (1980)

100. Hinder, R.A., Fimmel, C.J., Pace, F., Sabbatini, F., Blum, A.L.:
Gastric Ulcer and Duodenogastric Reflux. Causal or Casual Relationship?
Z.Gastroenterol. 21, 21-26 (1983)
101. Holle, F., Hart, W.:
Form- und funktionsgerechte Operation.
Ein Grundsatz moderner Ulcuschirurgie.
Langenbecks Arch. Chir. 309, 205-223 (1965)
102. Holle, F., Hart, W.:
Neue Wege der Chirurgie des Gastroduodenums.
Med. Klin. 62, 441-450 (1967)
103. Holle, F.:
Spezielle Magen Chirurgie.
Springer Berlin-Heidelberg-New York 1968, S.181-189
104. Holle, F.:
Die Entwicklung einer physiologischen Methode für
die Ulcus-Chirurgie.
Dtsch. Med. Wochenschr. 19, 779-783 (1972)
105. Holle, F., Bauer, H., Holle, G., Konz, B., Lissner, J., Wünsch, E.:
Clinical Results of Selective Proximal Vagotomy (SPV) in
Gastro-Duodenal Ulcer (GDU).
Langenbecks Arch. Chir. 330, 197-208 (1972 b)
106. Holle, F.:
Gastric Emptying after Selective Proximal Vagotomy.
In: Vagotomy, Latest Advances. F.Holle, S.Andersson (Hrsg.)
Springer Berlin-Heidelberg-New York 1974 a, S.160-162
107. Holle, F.:
Special Technique of Pyloroplasty (with Special Choice of Method)
In: Vagotomy, Latest Advances. F.Holle, S.Andersson (Hrsg.)
Springer Berlin-Heidelberg-New York 1974 b, S.178-188
108. Holle, F.:
Clinical Application of the Method of Operations
Based on Form and Function.
In: Vagotomy, Latest Advances. F.Holle, S.Andersson (Hrsg.)
Springer Berlin-Heidelberg-New York 1974 c, S.189-197
109. Holle, F., Bauer, H.:
SPV and Pyloroplasty in Ulcer Disease.
In: Vagotomy, Latest Advances. F.Holle, S.Andersson (Hrsg.).
Springer Berlin-Heidelberg-New York 1974 d, S.198-204

110. Holle, F., Bauer, H., Arnold, R., Creutzfeldt, W.:
Abstracts of the Papers Presented at the 8th. Meeting
of the European Gastro-Club, Budapest, June 21-22, 1976
111. Holle, F.:
The Physiopathologic Background and Standard Technique
of Selective Proximal Vagotomy and Pyloroplasty.
Surg.Gyn.Obstetr. 145, 853 (1977)
112. Holle, F., Holle, G.E.:
III. Functional Measurement of the Motility of the Stomach
as a Whole (Especially Functional Scintigraphy).
In: Vagotomy and Pyloroplasty, Latest Advances 1974-1980.
F.Holle, G.E.Holle (Hrsg.)
Springer Berlin-Heidelberg-New York 1980a, S.74-79
113. Holle, F., Holle, G.E.:
IV. The Meaning of Pyloroplasty Approximate to Form and Function
(ff-pypl) and its Standard Techniques.
In: Vagotomy and Pyloroplasty, Latest Advances. 1974-1980.
F.Holle, G.E.Holle (Hrsg.)
Springer Berlin-Heidelberg-New York 1980b, S. 85-92
114. Holle, F., Holle, G.E.:
II. Effect of Different Pyloroplasties on Functional Results.
In: Vagotomy and Pyloroplasty, Latest Advances 1974-1980.
F.Holle, G.E.Holle (Hrsg.)
Springer Berlin-Heidelberg-New York 1980 c, S.99-100
115. Holle, F.:
20 Jahre nichtresezierende Ulcuschirurgie und ihre
Beziehung zu Billroth.
In: 100 Jahre Ulcus-Chirurgie. H.Bünthe, P.Langhans, M.Nagel (Hrsg.)
Urban & Schwarzenberg München-Wien-Baltimore 1982, S.63-68
116. Hollinger, A., Largiadèr, F.:
Therapeutisches Prinzip: Pyloroplastik.
In: Ulcus-Therapie. A.L.Blum, J.R.Siewert (Hrsg.)
Springer Berlin-Heidelberg-New York 1978, S.185-202
117. Hollinger, A., Amman, R., Sälèr, G., Pellika, R.:
Quantitative Assessment of Duodenogastric Reflux After Vagotomy
With And Without Pyloroplasty - A Clinical Investigation.
Scand.J.Gastroent. 16, Suppl. 67, 55-67 (1981)
118. Ishiwata, H., Boriboon, P., Nakamura, J., Harada, M., Tanimura, A.,
Ishidate, M.: Studies on in vivo Formation of Nitroso Compounds (II).
Changes of Nitrite and Nitrate Concentrations in Human Saliva after
Ingestion of Vegetables or Sodium Nitrate.
J.Food.Hyg.Soc. 16, 19-24 (1975)

119. Ivey, K.J., Den Besten, L., Clifton, J.A.:
Effect of Bile Salts on Ionic Movement Across
the Human Gastric Mucosa.
Gastroenterol. 59, 683-690 (1970)
120. Ivey, K.J.:
Bile Salt Induced Back Diffusion of Hydrogen Ions
Across Gastric Mucosa. in Man. Fact or Fiction?
Scand.J.Gastroent. 16, Suppl.67, 75-78 (1981)
121. John, St., Feh, H., Kunkel, M., Latka, H.:
Indikation, operative Methode und Frühergebnisse
nach selektiver proximaler Vagotomie nach Hedenstedt.
In: Nichtresezierende Ulcuschirurgie. H.Bauer (Hrsg.).
Springer Berlin-Heidelberg-New York, 1980, S.69-72
122. Junginger, Th.:
Folgeerkrankungen nach Vagotomie bei Gastroduodenalulcus.
Leber Magen Darm, 12, 52-59 (1982)
123. Kakizoe, T., Wang, T., Eng, V.W.S., Furrer, R., Dion, P., Bruce, W.R.:
Volatile N-Nitrosamines in the Urine of Normal Donors and
of Bladder Cancer Patients.
Cancer Res. 39, 829-832 (1979)
124. Kalima, T., Matikainen, M., Taatsitsainen, M.:
The Detection of Duodenogastric Reflux with a
Non-Invasive Method Using Cholescintigraphy.
Scand.J.Gastroent. 16, Suppl.67, 37-41 (1981)
125. Kamm, L., McKeown, G.G., Morison Smith, D.:
New Colorimetric Method for the Determination of Nitrate
and Nitrite Content of Baby Foods.
Journal of the AOAC 48, 892-897 (1965)
126. Kawabata, T., Miyakoshi, S.:
Microbial Formation of Nitrosopyrrolidine from Nitrosoprolin.
JARC, Sci. Publ.No.14, 261-266 (1976)
127. Keefer, L.K., Roller, P.P.:
N-Nitrosation by Nitrite Ion in Neutral and Basic Medium.
Science, 181, 1245-1246 (1973)
128. Keighley, M.R.B., Asquith, P., Edwards, J.A.C., Alexander-Williams, J.:
The Importance of an Innervated and Intact Antrum and Pylorus in
Preventing post Operative Duodenogastric Reflux and Gastritis.
Br.J.Surg. 62, 845 (1975)

129. Keighley, M.R.B., Youngs, D., Poxon, V., Morris, D., Muscroft, I.J., Burdon, D.W., Barnard, J., Bavin, P.M.G., Brimblecombe, R.W., Darkin, D.W., Moore, P.J., Viney, N.:
Intragastric N-Nitrosation is Unlikely to be Responsible for Gastric Carcinoma Developing After Operations for Duodenal Ulcer.
Gut, 25, 238-245 (1984)
130. Kilby, O.:
Duodenogastric Reflux and Pyloric Surgery.
Gastroenterology, 58, 593-594 (1970)
131. Klempa, J., Holle, F., Brückner, W., Welsch, K.H., Händle, H.:
Tierexperimentelle Untersuchungen zur Brauchbarkeit einer proximalen Vagotomie in der Chirurgie des GDU.
Langenbecks Arch.Chir. 322, 438-444 (1970)
132. Klempa, J., Holle, F., Brückner, W., Welsch, K.H., Händle, H., von Wolff, A.:
The Effect of Selective Proximal Vagotomy and Pyloroplasty on Gastric Secretion and Motility in the Dog.
Arch.Surg. 103, 713-719 (1971)
133. Klubes, P., Cerna, J., Rabinowitz, D., Jondorf, W.R.:
Factors Affecting Dimethylnitrosamine Formation from Simple Precursors by Rat Intestinal Bacteria.
Fd.Cosmet.Toxicol. 10, 757-767 (1972)
134. Knowles, M.E., McWeeny, D.J., Couchman, L., Thorogood, M.:
Interaction of Nitrite with Proteins at Gastric pH.
Nature 244, 288-289 (1974)
135. Konradt, J., Karavias, Th., Häring, :
Die selektiv-proximale Vagotomie als Therapie beim Ulcus duodeni.
Eine klinische, röntgenologische und szintimetrische Nachuntersuchung. In: 100 Jahre Ulcus-Chirurgie. H.Bünte, P.Langhans, M.Nagel (Hrsg.). Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore 1982, S.83-86
136. Kronborg, O., Madsen, P.:
A Controlled Randomized Trial of Highly Selective Vagotomy Versus Selective Vagotomy and Pyloroplasty in the Treatment of Duodenal Ulcer. *Gut* 16, 268-271 (1975)
137. Lakritz, L., Wasserman, A.E., Gates, R., Spinelli, A.M.:
Preliminary Observations on Amines and Nitrosamines in Non-normal Human Gastric Contents.
JARC, Sci.Publ. No. 14, 425-431 (1976)
138. Lane, R.P., Bailey, M.E.:
The Effect of pH on Dimethylnitrosamine Formation in Human Gastric Juice.
Fd.Cosmet.Toxicol. 11, 851-854 (1973)

139. Langhans, P., Heger, R.A., Hohenstein, J.:
Das Krebsrisiko des operierten Magens.
Z.-Allgemein-Med. 56, 1360 (1980)
140. Langhans, P., Heger, R.A., Stegemann, B.:
Gastric Stump Carcinoma - New Aspects Deduced from
Experimental Results.
Scand.J.Gastroent. 16, Suppl.67, 161-164 (1981a)
141. Langhans, P., Stegemann, B., Heger, R.A., Bues, M.:
Das Krebsrisiko des Magens nach nichtresezierenden
Eingriffen. Eine experimentelle Langzeitstudie.
Vortrag. 58. Tagung d. Vereinigung d. Bayer. Chirurgen,
München 1981 (b)
142. Langhans, P.:
Folgeerkrankungen der resezierenden Ulcuschirurgie.
Leber Magen Darm, 12, 44-51 (1982a)
143. Langhans, P., Heger, R.A., Hohenstein, J., Bünte, H.:
Gastric Carcinoma After Gastric Surgery.
Gastroenterol. 83, 493-501 (1982b)
144. Langhans, P., Bues, M., Heger, R.A., Hohenstein, J., Korfsmeier, K.H.:
Cell-Kinetic Investigations in the Operated Rat Stomach to Show
the Influence of Duodeno-Gastric-Reflux - Experimental Long-Term-
Study. 2nd.Int.Sympos. on Duodeno-gastric Reflux,
Brunnen, Switzerland 1983a (Abstract)
145. Langhans, P., Heger, R.A., Stegemann, B.:
The Cancer Risk in the Stomach Subjected to Non-resecting
Procedures - Experimental Long-term Study.
2nd Int.Sympos. on Duodeno-gastric Reflux,
Brunnen, Switzerland 1983 b (Abstract)
146. Langhans, P., Bues, M., Bünte, H.:
Morphological Changes in the Operated Stomach under the
Influence of Duodeno-gastric-Reflux - Clinical Follow-up over
Twenty Years.
2nd.Int.Sympos. on Duodeno-gastric Reflux,
Brunnen, Switzerland 1983 c (Abstract)
147. Lawson, H.H.:
Effect of Duodenal Contents on the Gastric Mucosa unter
Experimental Conditions.
Lancet I, 469-472 (1964)

148. Lawson, H.H.:
The Production of Chronic Gastritis under Experimental Conditions.
Scand.J.Gastroent. 16, Suppl.67, 91-98 (1981a)
149. Lawson, H.H.:
The Postoperative Stomach as Seen Chemically and Experimentally.
Scand.J.Gastroent. 16, Sept.67, 157-160 (1981 b)
150. Lehmann, L., Klein, H.D., Kern, E.:
Ergebnisse der selektiven proximalen Vagotomie mit Pyloroplastik
an 464 Patienten.
Langenbecks Arch.Chir. 340, 179-190 (1976)
151. Leisner, B.:
Nuklearmedizinische Magenentleerungsmessung.
In: Nichtresezierende Ulcuschirurgie. H.Bauer (Hrsg.)
Springer Verlin-Heidelberg-New York 1980 S. 89-95
152. Liebermann-Meffert, D., Allgöwer, M.:
Morphologische Grundlagen gastrointestinaler Motilitätsstörungen.
In: Die Gastroenterol. Reihe. Gastrointestinale Motilitäts-
störungen, pathophysiologische und klinische Aspekte.
Kali-Chemie Pharma, Hannover 1979 S.103-110
153. Liebermann-Meffert, D., Müller, C., Allgöwer, M.:
Gastric Hypermotility and Antropyloric Dysfunction in
Gastric Ulcer Patients.
Scand.J.Gastroent. 16, Suppl.67, 5-7 (1981)
154. Lijinsky, W., Epstein, S.S.:
Nitrosamines as Environmental Carcinogens.
Nature, 225, 21-23, (1970)
155. Lijinsky, W., Taylor, H.W., Snyder, C., Nettesheim, P.:
Malignant Tumors of Liver and Lung in Rats Fed Aminopyrine
or Hepatomethyleneimine Together with Nitrite.
Nature, 244, 176-178 (1973)
156. Lijinsky, W.:
Reaction of Drugs with Nitrous Acid as a Source of
Carcinogenic Nitrosamines.
Cancer Res. 34, 255-258 (1974)
157. Lissner, J.:
Röntgendiagnostik.
In: Nichtresezierende Ulcuschirurgie. H.Bauer (Hrsg.)
Springer Berlin-Heidelberg-New York, 1980, S.53-58

158. Löhlein,D., Mellmann,J., Reichelt,H.G.:
Duodenogastraler Reflux nach selektiv proximaler Vagotomie
mit und ohne Pyloroplastik. In: Sel. proximale Vagotomie -
Aktuelle Probleme. H.Pichelmaier, Th. Junginger (Hrsg.).
Gastroenterol. Symposion Köln, 1978, S.16-21
159. Magee,P.N., Barnes,J.M.:
Carcinogenic N-Nitroso-Compounds.
Adv.Canc.Res. 10, 163-246 (1967)
160. Mandel,M., Ichinotsubo,D., Mower,H.:
Nitroso Group Exchange as a Way of Activation of Nitrosamines
by Bacteria. Nature, 267, 248-249 (1977)
161. Marquardt,H., Rufino,F., Weidburger,J.H.:
Mutagenic Activity of Nitrite-Treated Foods: Human Stomach
Cancer May be Related to Dietary Factors.
Science, 196, 1000-1 (1977)
162. Meister,H., Schlag,P., Weber,E., Böckler,R., Merkle,P.:
Frequency of Cancerous and Precancerous Epithelial Lesions
in the Stomach in Different Models for Enterogastric Reflux.
Scand.J.Gastroenterol. 16, Suppl.67, 165-168 (1981)
163. Milton-Thompson,G.J., Lightfoot,N., Ahmet,L. et al.:
Intragastric Acidity, Gastric Nitrite and N-Nitroso Compounds
before, during and after cimetidine-Treatment.
Lancet 1, 1091-1095 (1982)
zit.nach Watt,P.C.H., Sloan,J.M. et al. 1984 (s.ebenda)
164. Mirvish,S.S.:
Kinetics of Dimethylamine Nitrosation in Relation to
Nitrosamine Carcinogenesis.
J.Nat.Cancer Inst. 44, 633-639 (1970)
165. Mirvish,S.S., Shubik,P.:
Ascorbic Acid and Nitrosamines.
Nature, 252, 179 (1974)
166. Mirvish,S.S.:
Formation of N-Nitroso-Compounds: Chemistry, Kinetics
and in vivo Occurrence.
Toxicol. and Applied Pharmacol. 31, 325-351 (1975)
167. Mitschke,H., Dahm,K.:
Definition, Häufigkeit, Pathogenese, pathologische Anatomie.
In: Das Karzinom im operierten Magen. K.Dahm, M.Rehner (Hrsg.).
Thieme Verlag Stuttgart 1975, S.1-13

168. Montensano, R.:
In *Tempo Medico*.
Ceditiemme, SRL, 195, 86 (1981)
zit. nach Sturniolo, G. et al. 1983 (s. ebenda)
169. Moore, E.W.:
Determination of pH by the Glass Electrode:
pH-meter Calibration for Gastric Analysis.
Gastroenterology 54, 501-504 (1968)
170. Mosimann, F., Burri, B., Diserens, H., Fontolliert, C., Loup, P.W.,
Mirkovitch, V., Mosimann, R.:
A Long-Term Study of Experimental Duodenogastric Reflux on
the Vagotomized Stomach in Dogs.
2nd. Int. Sympos. on Duodenogastric Reflux,
Brunnen, Switzerland, 1983 (Abstract)
171. Mosimann, F., Sorgi, M., Wolverson, R.L., Donovan, A., Fielding, J.L.W.,
Harding, K., Alexander-Williams, J., Thompson, H.:
Gastric Histology and its Relationship to Enterogastric Reflux After
Duodenal Ulcer Surgery.
2nd. Int. Symp. on Duodenogastric Reflux,
Brunnen, Switzerland, 1983 (Abstract).
172. Müller-Lissner, S.W., Sonnenberg, A., Müller-Duysing, W., Blum, A.L.:
Quantitative Measurement of Duodenogastric Reflux in Man.
VI. Clinical Implications.
Scand. J. Gastroent. 16, Suppl. 67, 179 (1981)
173. Müller-Lissner, S.A., Fimmel, C.J., Will, N., Müller-Duysing, W.,
Heinzel, F., Blum, A.L.:
Effect of Gastric and Transpyloric Tubes on Gastric Emptying
and Duodenogastric Reflux.
Gastroenterology 83, 1276-9 (1982)
174. Muhammed, J., McLoughlin, G.P., Holt, S., Taylor, T.V.:
Non-invasive Estimation of Duodenogastric Reflux Using
Technetium-99m p-Butyl-Iminodiacetic Acid.
The Lancet, 1162-1165 (1980)
175. Muscroft, T.J., Deane, S.A., Youngs, D., Burdon, D.W., Keighley, M.R.B.:
The Microflora of the Postoperative Stomach.
Br. J. Surg. 68, 560-564 (1981b)
176. Neunhoffer, O., Wilhelm, G., Lehmann, G.:
Eine enzymatische Umlagerung cancerogener Nitrosamine.
Z. Naturforsch. 256, 302-307 (1970)

177. Pellegrini, C.A., Broderick, W.C., van Dyke, D., Way, L.W.:
Diagnosis and Treatment of Gastric Emptying Disorders.
Am.J.Surg. 145, 143-151 (1983)
178. Pignatelli, B., Castegnaro, M., Walker, E.A.:
Effects of Gallic Acid and of Ethanol on Formation of
Nitrosodiethylamine.
JARC Sci.Publ.No. 14, 173-178 (1976)
179. Pugliese, V., Barbier, O., Aste, H., Zardi, L.:
Nitrite Concentration in the Basal Gastric Juice of Man
Before and During Maintenance Therapy with Cimetidine.
Ital.J.Gastroenterol. 13, 138-139 (1981)
180. Rao, G.S., Krishna, G.:
Drug-Nitrite Interactions: Formation of N-Nitroso, C-Nitroso-
and Nitro-Compounds from Sodium under Physiological Conditions.
Journal of Pharmaceutical Sciences, 64, 1579-1581 (1975)
181. Reed, P.J., Smith, P.L.R., Haines, K., House, F.R., Walters, C.L.:
Gastric Juice. N-Nitrosamines in Health and Gastroduodenal Disease.
The Lancet, 550-552 (1981 a)
182. Reed, P.J., Smith, P.L.R., Haines, K., House, F.R., Walters, C.L.:
Effect of Cimetidine on Gastric Juice. N-Nitrosamine Concentration.
The Lancet, 553-555 (1981 b)
183. Reed, P.J., Smith, P.L.R., Summers, K., Haines, K., Andrews, H.,
House, F.R., Walters, C.L.:
The Influence of Enterogastric Reflux on Gastric Juice,
Bacterial Growth, Nitrite and N-Nitroso Compound Concentrations
Following Gastric Surgery.
2nd. Int.Sympos. on Duodenogastric Reflux,
Brunnen, Switzerland 1983 (Abstract)
184. Reiser, S.B., Holle, G.E.:
Gastroduodenale motorische Aktivität vor und nach submucöser
Pyloroplastik nach F.Holle. Vortrag.
58. Tagung d. Vereinigung der Bayerischen Chirurgen, München 1981
185. Reiser, S.B., Holle, G.E.; Frey, K.W.:
Gastroduodenale Motilität vor und nach offener Pyloroplastik.
Münch.Med.Wschr. 124, 16 (1982)
186. Rhodes, J., Barnards, D.E., Phillips, S.F., Rovelstad, R.A., Hofmann, A.F.:
Increased Reflux of Bile into the Stomach in Patients with Gastric
Ulcer. *Gastroenterology*, 57, 241-252 (1969)

187. Rhodes, J.:
The Clinical Significance of Bile Reflux.
Scand.J.Gastroenterol. 16, Suppl.67, 173-175 (1981)
188. Richterich, R.:
Klinische Chemie. Theorie und Praxis.
Akad.Verlagsgesellschaft Frankfurt a.M. 1965, S.117-120
189. Ritchie, W.P. jr.:
Bile Acid-Induced Acute Gastric Mucosal Damage: A Useful
Experimental Model.
Scand.J.Gastroent. 16, Suppl.67, 99-101 (1981)
190. Ritchie, W.P., McRae, D.B., Felger, T.S.:
Arteriovenous Acid-Base Balance During
Acute Gastric Mucosal Ulcerogenesis.
Am.J.Surg., 139, 22-26 (1980)
191. Ritzerfeld, W.:
Mikrobielle Besiedlung des gesunden Menschen.
In: Lehrbuch der Medizinischen Mikrobiologie.
Otte, H.J., Brandes, H. (Hrsg.).
Gustav Fischer Verlag Stuttgart-New York, 1978, S.201-204
192. Rothmund, M., Deisler, B., Kautmann, A., Höhn, P.:
Duodenogastrischer Reflux nach Vagotomie und Pyloroplastik.
Langenbecks Arch.Chir. 340, 167-178 (1976)
193. Ruddell, W.S.J., Bone, G.S., Hill, M.J., Blendis, L.M., Walters, C.L.:
Gastric Juice Nitrite - A Risk Factor for Cancer in the
Hypochlorhydric Stomach?
Lancet ii., 1037-1039 (1976)
194. Rumpf, P., Schacht, U., Palomba, P., Kremer, K., Schmitz, H., Borchard, F.:
Chemisch induzierte Karzinogenese des Rattenmagens nach Vagotomie
und Resektion.
Z.Gastroenterol. 16, 85-94 (1978)
195. Sängler, W., Maiwald, L.:
Bakterielle Besiedlung des Magennüchternsekretes.
MTA 2, 55-68 (1977)
196. Sander, J.:
Eine Methode zum Nachweis von Nitrosaminen.
Hoppe Seyler's Z.Physiol.Chem. 348, 852-854 (1967a)

197. Sander, J.:
Kann Nitrit in der menschlichen Nahrung Ursache einer
Krebsentstehung durch Nitrosaminbildung sein?
Arch. Hyg. Bakt. 151, 22-28 (1967b)
198. Sander, J.:
Nitrosaminsynthese durch Bakterien.
Hoppe Seyler's Z. Physiol. Chem. 349, 429-432 (1968a)
199. Sander, J., Schweinsberg, F., Menz, H.P.:
Untersuchungen über die Entstehung cancerogener Nitrosamine
im Magen. Hoppe Seyler's Z. Physiol. Chem. 349, 1691-1697 (1968b)
200. Sander, J., Seif, F.:
Bakterielle Reduktion von Nitrat im Magen des Menschen als
Ursache einer Nitrosamin-Bildung.
Arzneim. Forsch. 19, 1091-1093, (1969)
201. Sander, J.:
Untersuchungen über die Entstehung kanzerogener Nitrosoverbindungen
im Magen von Versuchstieren und ihre Bedeutung für den Menschen.
Arzneim. Forsch. 21, 1572, 1707-1713, 2034-2039 (1971)
202. Sander, J., Schweinsberg, F.:
Wechselbeziehung zwischen Nitrat, Nitrit und kanzerogenen
N-Nitrosoverbindungen. 1. Mitteilung: Nitrat, Nitrit und nitrier-
bare Aminoverbindungen der Nahrungs-, Genuß- und Arzneimitteln,
Chemie der N-Nitrosoverbindungen.
Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. B 156, 299-320 (1972a)
203. Sander, J., Schweinsberg, F.:
Wechselbeziehungen zwischen Nitrat, Nitrit und kanzerogenen
N-Nitrosoverbindungen. 2. Mitteilung: Untersuchungen über die
Entstehung von Nitrosaminen und Nitrosamiden im Menschen, im
Tier und in Nahrungsmitteln. Zbl. Bakt. Hyg. I. Abt. Orig. B 156, 321-340
(1972b)
204. Sander, J., Schweinsberg, F.:
In vivo and in vitro Experiments on the Formation of N-Nitroso-
Compounds from Amines or Amides and Nitrate or Nitrite.
IARC, Sci. Publ. No. 3, 97-103 (1972c)
205. Scheunig, G., Ziebarth, D.:
Formation of Nitrosamines by Interaction of Some Drugs with
Nitrite in Human Gastric Juice.
IARC. Sci. Publ. No. 14, 269-277 (1976)

206. Scheurer, U.:
Duodenogastrischer Reflux und Magenulkus.
In: Die Gastroenterol. Reihe. Gastrointestinale
Motilitätsstörungen. Pathophysiologische und klinische Aspekte.
Kali-Chemie Pharma, Hannover, 117-125 (1979)
207. Schiessel, R., Starlinger, M., Hofbauer, F., Bratusch-Martin, P.:
Permeabilität der Magenschleimhaut für Carcinogene bei taurolat-
induzierter Schädigung der Mucosabarriere.
Langenbecks Arch.Chir.Suppl. 239-242 (1978)
208. Schlag, P., Wonka, W., Meyer, H., Feyerabend, G., Merkle, P.:
Bakterielle Besiedlung und Nitritbildung im Magen
nach Gastroenterostomie.
Langenbecks Arch.Chir. 344, 109-114 (1977a)
209. Schlag, P., Meister, H., Feyerabend, G., Merkle, P.:
Der Einfluß des duodenogastrischen Refluxes auf das Epithel
an der gastroenteralen Anastomose.
Langenbecks Arch.Chir. 344, 207-217 (1977b)
210. Schlag, P., Böckler, R., Ulrich, H., Peter, M., Merkle, P., Herfarth, Ch.:
Are Nitrite and N-Nitroso Compounds in Gastric Juice Risk Factors
for Carcinoma in the Operated Stomach?
Lancet, 727-729 (1980a)
211. Schlag, P., Böckler, R., Ulrich, H., Peter, M., Merkle, P., Herfarth, Ch.:
Intragastrale Nitrosation - Risikofaktor für die Carcinomentstehung
im operierten Magen?
Langenbecks Arch.Chir. 350, 281-286 (1980b)
212. Schlag, P., Böckler, R., Peter, M.; Herfarth, Ch.:
Nitrite and N-Nitroso Compounds in the Operated Stomach.
Scand.J.Gastroent. 16, Suppl. 67, 63-69 (1981)
213. Schlag, P., Böckler, R., Peter, M.:
Nitrite and Nitrosamines in Gastric Juice:
Risk Factors for Gastric Cancer?
Scand.J.Gastroent. 17, 145-150 (1982a)
214. Schlag, P., Hehl, G., Eisenbrandt, G., Malferttheiner, P., Krieger, D.:
Intragastrale bakterielle Besiedlung und Nitritbildung nach ver-
schiedenen Verfahren operativer Ulkustherapie. Kriterien für die
Karzinomgefährdung des operierten Magens?
In: 100 Jahre Ulcus-Chirurgie. Bunte, H., Langhans, P. (Hrsg.).
Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore, 1982 b, S.277-281
215. Schmähel, D., Oswald, H.:
Carcinogenesis in Different Animal Species by Diethylnitrosamine.
Experientia, 23, 497-498 (1967)

216. Schmähel, D., Hebs, M.:
Carcinogenicity of N-Nitroso Compounds.
Oncology 37, 237-242 (1980)
217. Schmidt, G.F., Schneider, J., Bauer, H.:
Duodenogastrischer Reflux vor und nach SPV + Pyloroplastik.
In: Nichtresezierende Ulcuschirurgie. H. Bauer (Hrsg.)
Springer Berlin-Heidelberg-New York, 1980, S.199-201
218. Schmilinsky, H.:
Die Einleitung der gesamten Duodenalsäfte in den Magen
(Innere Apotheke).
Zbl.Chir. 45, 416-418 (1918)
219. Schumpelick, V., Begemann, F., Grossner, D., Lauchert, W., Kessler, G.:
Gastroduodenostomie und duodenogastraler Reflux.
Langenbecks Arch.Chir. 344, 179-188 (1977)
220. Schumpelick, V., Begemann, F., Garbrecht, A., Grossner, D., Schwoy, M.:
Reflux und Refluxverhütung im operierten Magen.
Langenbecks Arch.Chir.Suppl. 2, 7-12 (1978)
221. Schumpelick, V.:
Vagotomie und duodenogastraler Reflux.
In: Nichtresezierende Ulcuschirurgie. H. Bauer (Hrsg.)
Springer Berlin-Heidelberg-New York, 1980 a, S.213-222
222. Schumpelick, V., Begemann, F., Grossner, D., Schwoy, M., Garbrecht, A.:
Reflux und Refluxverhütung im operierten Magen.
In: Nichtresezierende Ulcuschirurgie. H. Bauer (Hrsg.)
Springer Berlin-Heidelberg-New York, 1980 b, S.224-225
223. Schumpelick, V., Schassan, H.H.:
Bakteriologie des operierten Magens.
Langenbecks Arch.Chir. 350, 271-279 (1980c)
224. Schumpelick, V., Begemann, F.:
Refluxgrößen des operierten Magens.
DMW 106, 497-500 (1981)
225. Schumpelick, V., Stemme, D., Begemann, F.:
Ulcuskrankheit und duodenogastraler Reflux.
Z.Gastroenterol. 21, 11-20 (1983)
226. Schumpelick, V., Stemme, D., Hofmann, G., Begemann, F.:
Intragastric Bile Acids and Lysolecithin in Gastroduodenal Ulcer
and Gastric Cancer.
2nd.Int.Sympos. on Duodenogastric Reflux,
Brunnen, Switzerland, 1983, (Abstract)

227. Schwamberger, K., Reissigl, H., Falser, N.:
Ulcus ventriculi und duodenogastrischer Reflux.
Chirurg, 45, 261-263 (1974)
227. Schwamberger, K., Geir, W.:
Tierexperimentelle Untersuchungen zur trunkulären und
selektiven gastralen Vagotomie an der Ratte.
Langenbecks Arch.Chir. 344, 53-60 (1977)
229. Sen, N.P., Smith, D., Schwinghammer, L.:
Formation of N-nitrosamines from Secondary Amines and
Nitrite in Human and Animal Gastric Juice.
Food.Cosmet.Toxicol. 7, 301-307 (1969)
230. S heiner, A.J.:
Progress Report. Gastric Emptying Test in Man.
Gut 16, 235-247 (1975)
231. Siewert, R., Müller, C.:
Proximal-gastrische Vagotomie - Eine Zwischenbilanz.
Chirurg 52, 511-518 (1981)
232. Smith Lorraine, A.:
"Microbiology and Pathology"
The C.V.Mosby Company, St.Louis-Toronto-London 1980, 11.Ed., S.4-17
233. Sonnenberg, A., Eichenberger, P., Müller-Lissner, S.A., Blum, A.L.:
Cytolytic Agents in the Gastric Juice.
Scand.J.Gastroent. 16, Suppl.67, 71-73 (1981)
234. Spring, R., Ammann, J., Vogt, B.:
Erfahrungen mit Vagotomie und Pyloroplastik (164 Fälle).
Helv.Chir.Acta 39, 297-301 (1972)
235. Stegemann, B., Liening, M., Richter, K.D.:
Krebsrisiko nach Vagotomie aus experimenteller Sicht.
In: 100 Jahre Ulcus-Chirurgie. H.Bünte, P.Langhans, M.Nagel (Hrsg.)
Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore, 1982 S. 292-296
236. Stockbrugger, R.W., Cotton, P.B., Eugenides, N., Bartholomew, B.A.,
Hill, M.J., Walters, C.L.:
Intragastric Nitrites, Nitrosamines and Bacterial Overgrowth
During Cimetidine Treatment.
Gut 23, 1048-1054 (1982)
237. Strunz, U.:
Motilität des gesunden und operierten Magens.
In: Die Gastroenterologische Reihe. Gastrointestinale
Motilitätsstörungen, Pathologische und klinische Aspekte.
Kali-Chemie Pharma - Hannover, 1979, S.71-81

238. Sturniolo, G., Carditello, A., Bonavita, G., Bartolotta, M., Saitta, E.:
Risk Factors for Development of Primary Cancer in the Gastric Stump.
Acta. Chir. Scand. 149, 591-596 (1983)
239. Sugimura, T. T., Kawadu, T.:
Das experimentelle Magenkarzinom.
Leber Magen Darm, 6, 80-90 (1976)
240. Tannenbaum, S. R., Weisman, M., Fett, D.:
The Effect of Nitrate Intake on Nitrite Formation in Human Saliva.
Fd. Cosmet. Toxicol. 14, 549-552 (1976)
241. Tannenbaum, S. R., Fett, D., Young, V. R., Lang, P. D., Bruce, W. R.:
Nitrite and Nitrate are Formed by Endogenous Synthesis in the
Human Intestine.
Science, 200, 1487-1488 (1978)
242. Tannenbaum, S. R., Moran, D., Rand, W., Cuellar, C., Correa, P.:
Gastric Cancer in Columbia: N-Nitrite and other Ions in Gastric
Contents of Residents from a High-Risk-Region.
J. Nat. Cancer Inst. 62, 9-12 (1979)
243. Tannenbaum, S. R.:
N-Nitroso Compounds - A Perspective on Human Exposure.
Lancet 1, 629-631 (1983)
244. Telling, G. M., Bryce, T. H., Althorpe, J. J.:
Use of Vacuum Distillation and Gas Chromatography - Mass Spectro-
metry for Determining Low Levels of Volatile N-Nitrosamines in
Meat Products.
J. Agric. Food Chem. 19, 937-940 (1971)
245. Telling, G. M., Hoar, D., Caswell, D., Collings, A. J.:
Studies on the Effect of Feeding Nitrite and Secondary Amines to
Wistar Rats.
JARC Sci. Publ. No. 14, 247-253 (1976) Lyon.
246. Thacker, L., Brooks, J. B.:
In vitro Production of N-Nitroso-Dimethylamine and other Amines
by Proteus Species.
Infect. and Immun. 9, 648-653 (1974)
247. Thomas, W. E. G., Cooper, M. J., Mortensen, M. J. M., Burton, P. A., Davies, E. R.:
The Clinical Assessment of Duodenogastric Reflux by Scintigraphy and
its Relation to Histological Changes in Gastric Mucosa.
2nd. Int. Sympos. on Duodenogastric Reflux,
Brunnen, Switzerland 1983 (Abstract)

248. Totten, J., Burns, H.J.G., Watt Kay, A.:
Time of Onset of Carcinoma of the Stomach Following
Surgical Treatment of Duodenal Ulcer.
Surg.Gyn.Obstetr. 157, 431-433 (1983)
249. Troidl, H., Vestweber, K.H., Acker, G., Albrecht, R., Torrier, C.:
Indikation und Aussagekraft der Magensekretionsanalysen für
die operative Behandlung des Ulcus pepticum.
In: Nichtresezierende Ulcuschirurgie. H.Bauer (Hrsg.).
Springer Berlin-Heidelberg-New York, 1980, S.65-77
250. Varady, J., Szántó, G.:
Untersuchungen über den Nitritgehalt des Speichels,
des Magensaftes und des Harns.
Klin.Wochenschr. 9, 200-203 (1940)
251. Walker, E.A., Pignatelli, B., Castagnaro, M.:
The Effects of Gallic Acid on Nitrosamine Formation.
Nature (London) 258, 176 (1975)
252. Walters, C.L., Johnson, E.M., Ray, N., Woolford, G.:
Nonvolatile Nitrosamines from Biological Precursors and their Detection.
JARC, Sci. Publ. No. 3, 79-80 (1972a)
253. Walters, C.L., Saxby, M.J., Newton, B.E.:
N-Nitrosation under Simulated Stomach Conditions.
JARC, Sci. Publ.No. 3, 122-123 (1972b)
254. Walters, C.L., Fueggie, D.G., Lunt, T.G.:
The Determination of Total Non-Volatile Nitrosamines in
Microgram Amounts.
JARC, Sci. Publ. No. 9, 22-25 (1974)
255. Walters, C.L., Dyke, C.S., Saxby, M., Walker, R.:
Nitrosation of Food Amines Under Stomach Conditions.
JARC, Sci., Publ.No. 14, 181-191 (1976a)
256. Walters, C.L., Hill, M.J., Ruddell, W.S.J.:
Gastric Juice Nitrite - Its Source and Relationship to
Hydrogen Ion Concentration.
JARC, Sci. Publ.No. 14, 279-288 (1976b)
257. Walters, C.L.:
The Exposure of Humans to Nitrite.
Oncology 37, 289-296 (1980)
258. Watt, P.C.H., Sloan, J.M., Donaldson, J.D., Patterson, C.C., Kennedy, F.L.:
Relationship Between Histology and Gastric Juice pH and Nitrite in
the Stomach after Operation for Duodenal Ulcer.
GUT, 25, 246-252, (1984)

259. Weisburger, J.H., Weisburger, E.K., Mantel, N.:
New Carcinogenic Nitrosamines in Rats.
Nat.Wiss. 53, 508 (1966)
260. Werther, J.L., Janowitz, H.D., Dyck, W.P., Chapman, M.L., Rudick, J.:
The Effect of Bile on Electrolyte Movement Across Canine Gastric
Antral and Fundic Mucosa.
Gastroenterology 59, 691-697 (1970)
261. Wolff, J.A., Wasserman, A.E.:
Nitrates, Nitrites, and Nitrosamines.
Science 177, 15-18 (1972)
262. Wolter, F.H., Heinrich, P., Dittrich, S., Theuring, F.:
Experimentelle Studie zur Pathogenese des Magenstumpfkarcinoms.
Z.Exper.Chir. 15, 167-171 (1982)
263. Ziebarth, D.:
N-Nitration of Secondary Amines and Particularly of Drugs in
Buffer Solutions and Human Gastric Juice.
JARC, Sci.Publ.No. 9, 137-141 (1973)
264. Ziebarth, D.:
Untersuchungen über die Nitrosierung sekundärer Amine in
Puffergemischen und in menschlichem Magensaft.
Arch.Geschwulstforsch. 43, 42-51 (1974)
265. Ziebarth, D., Scheunig, G.:
Effects of Some Inhibitors on the Nitrosation of Drugs in
Human Gastric Juice.
JARC, Sci.Publ. No. 14, 279-288 (1976)
266. Zumtobel, V., Wagner, S.:
Folgestandstände nach Vagotomie.
In: Nichtresezierende Ulcuschirurgie. H.Bauer (Hrsg.)
Springer Berlin-Heidelberg-New York, 1980, S.223-227

Die Ergebnisse meiner Arbeit waren Grundlage für folgende
Veröffentlichungen:

1. Brückner, W.L., Kleinschmidt, J., Falter, E., Pareac-Mursic, V.,
Kliegl, C., Kleinschmidt, J.:
Nitritbildung und bakterielle Besiedlung des Magens vor und nach
proximaler Vagotomie und Pyloroplastik.
25. Tagung der Österr.Ges.f.Chirurgie, 21.-23.6.1984, Graz
2. Brückner, W.L.:
Nitritbildung und bakterielle Besiedlung des Magens vor und nach
selektiver proximaler Vagotomie und Pyloroplastik. In: 20 Jahre
nichtresezierende Ulcuschirurgie -Rückblick und Ausblick.
Hrsg. L.Schweiberer, F.Eitel. Zuckschwerdt Verlag München-Bern-Wien 1985,
Symposium Chirurgenkongreß München: Herrn Prof.Dr.Holle S.221-231
zum 70. Geburtstag, München 21.-23.9.1984

8. Tabellarischer Anhang

Tab.3: die wesentlichsten Meßergebnisse

Tab.4: Entleerungs- und Refluxverhalten

Tab.5: Keimzählung

Tabelle zu Abb.1b: Kontrollgruppe

Tabelle zu Abb.1a,1b u.4b: Ulcus-duodeni-Patienten

Tabelle zu Abb.1a,1b,4b,12a u. 12b: SPV+PP-Patienten

- SPV+subm.PP
- SPV+ off.PP
- SPV+ P.ekt.

Tabelle zu Abb.1a, 1b u. 4b: Billroth-II-Patienten

Tab.1: Die wesentlichsten Messergebnisse (Mittelwerte $\bar{x}$ und SEM)

	pH	BAO	NO ₂	TNO	Nü.Vol.	Keimzahl		Entleerung verzög. beschl.	T _{50%}	Ret. 30'
						gesamt	N ₂ O ₃ Sp			
K	4,58 +1,02 -0,54	2,17 +0,48 -0,13	1,17 +0,89 -0,53	34,42 +8,11 -6,47	27,28 +6,09 -12,48	2,57 +0,57 -0,52	2,14 +0,47	-	-	- 25%
UD	3,33 +0,54 -0,54	2,24 +0,13 -0,13	0,53 +0,08 -0,08	42,77 +6,47 -6,47	75,95 +12,48 -12,48	2,33 +0,52 -0,52	1,80 +0,40	75	24,0 +4,45 -4,45	42,4 +7,87 -7,87
SPV+PP	4,29 +0,53 -0,53	0,16 +0,72 -0,72	1,47 +0,18 -0,18	83,98 +11,65 -11,65	54,70 +7,25 -7,25	5,45 +1,21 -1,21	5,18 +1,15	38,8	14,34 +2,09 -2,09	25,32 +3,69 -3,69
SPV+s.m.PP	4,58 +0,95 -0,95	0,36 +0,07 -0,07	0,92 +0,19 -0,19	49,39 +10,29 -10,29	62,76 +13,08 -13,08	-	-	37	17,17 +3,58 -3,58	30,22 +6,30 -6,30
SPV+off.PP	4,37 +0,74 -0,74	0,92 +0,15 -0,15	2,07 +0,35 -0,35	93,50 +6,03 -6,03	52,13 +8,94 -8,94	-	-	43	12,59 +2,15 -2,15	22,46 +3,85 -3,85
SPV+P.ekt.	4,23 +1,59 -1,59	0,91 +0,34 -0,34	2,69 +1,02 -1,02	181,15 +68,47 -68,47	50,88 +19,23 -19,23	-	-	29	12,14 +4,58 -4,58	18,86 +7,12 -7,12
BII	6,60 +2,95 -2,95	2,74 +0,04 -0,04	2,74 +1,22 -1,22	111,40 +49,82 -49,82	34,4 +15,38 -15,38	5,73 +1,28 -1,28	5,49 +1,22	-	-	-
		mg/n	µg/ml	µg/ 10 min	ml/ 10 min	log ₁₀ / ml	log ₁₀ / ml		min	

SEM = Standard Error of Mean

Tab.4: Entleerungs- und Refluxverhalten

	Verzögert	Reflux	Normal	Reflux	Beschl.	Reflux
Ulcus duodeni	n = 24 (75%)	n = 8 (33%)	n = 7 (22%)	n = 1 (14%)	n = 1 (3%)	-
SPV + ff.Pypl.	n = 14 (28,6%)	n = 3 (21,4%)	n = 19 (38,8%)	n = 4 (21%)	n = 16 (32,7%)	n = 2 (12,5%)
SPV + s.m.pp	n = 8 (42%)	n = 2 (25%)	n = 7 (37%)	n = 3 (43%)	n = 4 (21%)	n = 1 (25%)
SPV + erw.off.pp	n = 5 (22%)	n = 1 (20%)	n = 10 (43%)	n = 1 (10%)	n = 8 (35%)	-
SPV + Pyl.ekt.	n = 1 (14%)	-	n = 2 (29%)	-	n = 4 (57%)	n = 1 (25%)

Tab.5: Keimzählung

	pH	TNO µg	NO ₂ µg/ml	BAO	Bakterien	
					aerob	anaerob
UD	6,67	54,6	0,78	1,24	10 ^{4.62}	-
	2,28	-	-	0,77	-	-
	1,59	-	-	5,28	10 ^{1.30}	-
	2,21	-	-	3,46	-	-
SPV+s.m.PP	5,02	35,0	0,7	-	10 ^{5.37}	10 ^{3.22}
	7,34	40,0	1,6	-	10 ^{5.30}	10 ^{2.97}
SPV+off.PP	2,54	-	-	0,45	-	-
	2,38	-	-	0,31	-	-
	3,46	14,7	0,42	0,19	-	-
	1,89	-	-	-	-	-
	2,03	18,9	5,4	0,06	10 ^{5.01}	10 ^{3.38}
	2,45	-	-	0,94	10 ²	10 ²
	1,91	-	-	2,67	-	-
	2,61	-	-	-	-	-
SPV+P.ekt.	6,06	12,0	0,4	0,06	10 ^{5.01}	10 ^{3.38}
	1,43	-	-	3,31	-	-
BII	0,24	80,0	2,0	-	10 ^{5.48}	10 ⁵
	7,82	54,7	3,22	-	10 ^{4.52}	10 ^{3.08}

Messwerte aus der Studie von E.FALTER zur Bestimmung
der Keimzahl im Magensaft vor und nach SPV + PP

a) Gesamtmenge an Bakterien (pro ml Magensaft)

Kontrollgruppe K vs. Ulcus duodeni U.D.

Kontrollgruppe K vs. SPV + PP

Kontrollgruppe K vs. Billroth II

Ulcus duodeni U.D. v s. SPV + PP

Billroth II v s. SPV + PP

b) Menge an Nitratspaltenden Bakterien (pro ml Magensaft)

Kontrollgruppe K v s. Ulcus duodeni U.D.

Kontrollgruppe K v s. SPV + PP

Kontrollgruppe K v s. Billroth II

Ulcus duodeni v s. SPV + PP

Billroth II vs. SPV + PP

Dabei bedeuten:

$s_1 = n_1$

$s_2 = n_2$

$\bar{x}_1$ = Mittelwert der Gruppe n_1

$\bar{x}_2$ = Mittelwert der Gruppe n_2

t = signifikanter Tabellenwert bei student t-Test
zur Signifikanzprüfung

p = Signifikanzwert

SEM1 = "Standard error of mean" der Gruppe n_1

SEM2 = "Standard error of mean" der Gruppe n_2

Kont. = Zahl der bakteriell kontaminierten Proben

a) Gesamtmenge an Bakterien (pro ml Magensaft)

150.0000	Kontrollgruppe K
150.0000	
1640.0000	
1640.0000	
1000.0000	
1000.0000	
0.0000	
0.0000	
10.0000	
10.0000	
20.0000	
20.0000	
0.0000	
0.0000	
0.0000	
0.0000	
500.0000	
500.0000	n1 = 18, kont.: n=12
140.0000	Ulcus duodeni U.D.
50.0000	
20.0000	
600.0000	
100.0000	
100.0000	
0.0000	
1700.0000	
320.0000	
10.0000	
1067.0000	
0.0000	
50.0000	
0.0000	
0.0000	
10.0000	
0.0000	
0.0000	
0.0000	
60.0000	n2=20, kont.: n=13
s1 567.5426	sem1 = 133.6
s2 437.3921	sem2 = 97.7
1.6837	
x1 368.8889	2.57 log 10
x2 213.3500	2.33 log 10
t 36.0000	
0.9516	
18.0000	
20.0000	p<0.200

Gesamtmenge an Bakterien pro ml Magensaft

150.0000	Kontrollgruppe K
150.0000	
1640.0000	
1640.0000	
1000.0000	
1000.0000	
0.0000	
1.0000	
10.0000	
10.0000	
20.0000	
20.0000	
0.0000	
0.0000	
0.0000	
0.0000	
500.0000	
500.0000	n1 = 18, kont.: n=12

221020.0000	SPV + PP
250000.0000	
600000.0000	
211210.0000	
50080.0000	
210000.0000	
401460.0000	
401000.0000	
401600.0000	
605040.0000	
401670.0000	
205010.0000	
303600.0000	
200010.0000	
250800.0000	
322000.0000	
233000.0000	
300000.0000	
60000.0000	
60000.0000	n2 = 20, kont.: n=20

s1	567.5044	sem1 = 133.6
s2	153567.7048	sem2 = 34340

0.0000

x1	368.9444	2.57 log 10
x2	384375.0000	

t 36.0000

-7.8349

18.0000

20.0000

p<0.0005

Gesamtmenge an Bakterien pro ml Magensaft

150.0000		Kontrollgruppe K
150.0000		
1640.0000		
1640.0000		
1000.0000		
1000.0000		
0.0000		
0.0000		
10.0000		
10.0000		
20.0000		
20.0000		
0.0000		
0.0000		
0.0000		
0.0000		
500.0000		
500.0000	n1 = 18, kont. : n=12	
360500.0000		Billroth II
360500.0000		
601000.0000		
601000.0000		
860250.0000		
860250.0000		
320000.0000		
320000.0000		
820000.0000		
820000.0000		
250000.0000		
250000.0000		
621000.0000		
621000.0000		
475140.0000		
475140.0000	n2 = 16, kont. : n=16	
s1	567.5426	seal = 133
s2	219134.9054	seal2 = 54783
	0.0000	
x1	368.8889	2.57 log 10
x2	538486.2500	5.73 log 10
t	32.0000	
	-10.4388	
	18.0000	
	16.0000	p<0.0005

Gesamtmenge an Bakterien pro ml Magensaft

140.0000	
50.0000	Ulcus duodeni U.D.
20.0000	
600.0000	
100.0000	
100.0000	
0.0000	
1700.0000	
320.0000	
10.0000	
1067.0000	
0.0000	
90.0000	
0.0000	
0.0000	
10.0000	
0.0000	
0.0000	
0.0000	
60.0000	n1 = 20, kont.: n=13

221020.0000	SPV + PP
250000.0000	
600000.0000	
211210.0000	
50080.0000	
210000.0000	
401460.0000	
401000.0000	
401600.0000	
605040.0000	
205010.0000	
303600.0000	
200010.0000	
250800.0000	
322000.0000	
233000.0000	
300000.0000	
60000.0000	
60000.0000	n2 = 20, kont.: n=20

s1	437.3521	sem1 = 97.7
s2	153576.7048	sem2 = 34340

0.0000

x1	213.3500	2.33 log 10
x2	284375.0000	5.45 log 10

t 38.0000

-8.2747

20.0000

20.0000

p<0.0005

Gesamtmenge an Bakterien pro ml Magensaft

360500.0000	Billroth II
360500.0000	
601000.0000	
601000.0000	
860250.0000	
860250.0000	
320000.0000	
320000.0000	
820000.0000	
820000.0000	
250000.0000	
250000.0000	
621000.0000	
621000.0000	
475140.0000	
475140.0000	n1 = 16, kont.:n=16
221020.0000	
250000.0000	
600000.0000	
211210.0000	
50060.0000	
210000.0000	
401460.0000	
401000.0000	
401600.0000	
605040.0000	
401670.0000	
205010.0000	
303600.0000	
200010.0000	
250820.0000	
322000.0000	
233000.0000	
300000.0000	
60000.0000	
60000.0000	n2 = 20, kont.:n=20
a1 219134.9054	seml = 54783
a2 153576.7048	sem2 = 34340
2.0360	
x1 538486.2500	5.73 log 10
x2 284375.0000	5.45 log 10
t 34.0000	
4.0868	
16.0000	
20.0000	p<0.0005

b) Menge an Nitratspaltenden Bakterien pro ml Magensaft

150.0000	Kontrollgruppe K
----------	------------------

1070.0000	
-----------	--

1070.0000	
-----------	--

150.0000	
----------	--

0.0000	
--------	--

0.0000	
--------	--

0.0000	
--------	--

0.0000	
--------	--

0.0000	
--------	--

0.0000	
--------	--

20.0000	
---------	--

20.0000	
---------	--

0.0000	
--------	--

0.0000	
--------	--

0.0000	
--------	--

0.0000	
--------	--

0.0000	
--------	--

0.0000	
--------	--

n1 = 18, kont.:n=6

140.0000	Ulcus duodeni U. D.
----------	---------------------

0.0000	
--------	--

0.0000	
--------	--

0.0000	
--------	--

0.0000	
--------	--

100.0000	
----------	--

0.0000	
--------	--

0.0000	
--------	--

0.0000	
--------	--

0.0000	
--------	--

1030.0000	
-----------	--

0.0000	
--------	--

0.0000	
--------	--

0.0000	
--------	--

0.0000	
--------	--

0.0000	
--------	--

0.0000	
--------	--

0.0000	
--------	--

0.0000	
--------	--

0.0000	
--------	--

n2 = 20, kont.:n=3

s1	342.4747	sem1 = 80.6
----	----------	-------------

s2	230.5434	sem2 = 51.4
----	----------	-------------

2.2067	
--------	--

x1	137.7778	2.14 log 10
----	----------	-------------

x2	63.5000	1.80 log 10
----	---------	-------------

t	36.0000	
---	---------	--

0.7915	
--------	--

18.0000	
---------	--

20.0000	
---------	--

p<0.25

Menge an Nitratspaltenden Bakterien pro ml Magensaft

150.0000	Kontrollgruppe K
150.0000	
1070.0000	
1070.0000	
0.0000	
0.0000	
0.0000	
0.0000	
0.0000	
0.0000	
0.0000	
20.0000	
20.0000	
0.0000	
0.0000	
0.0000	
0.0000	
0.0000	
0.0000	
0.0000	
221000.0000	n1 = 18, kont.: n=16
250000.0000	
600000.0000	SPV + PP
210010.0000	
40.0000	
0.0000	
200460.0000	
200000.0000	
400500.0000	
205040.0000	
202670.0000	
10.0000	
0.0000	
0.0000	
0.0000	
120000.0000	
22500.0000	
300000.0000	
50000.0000	
50000.0000	n2 = 20, kont.: n=16
s1 342.4747	sem1 = 80.6
s2 160481.4312	sem2 = 35884
0.0000	
x1 137.7778	2.14 log 10
x2 151611.5000	5.18 log 10
t 36.0000	
-3.9989	
18.0000	
20.0000	p<0.0005

110500.0000	Billroth II
-------------	-------------

```
s1      342.4747      sem1 = 80.6
s2      251978.2691     sem2 = 62994
```

x1	137.7778	2.14 log 10
x2	311486.2500	5.49 log 10

-5.2525

16.0000 $p < 0.0005$

Menge an Nitratspaltenden Bakterien pro ml Magensaft

140.0000	Ulcus duodeni U. D.
0.0000	
0.0000	
0.0000	
0.0000	
160.0000	
0.0000	
0.0000	
0.0000	
0.0000	
1030.0000	
0.0000	
0.0000	
0.0000	
0.0000	
0.0000	
0.0000	
0.0000	
0.0000	
0.0000	
0.0000	n1 = 20, kont.: n=3
221000.0000	SPV + PP
250000.0000	
600000.0000	
210010.0000	
40.0000	
0.0000	
200460.0000	
200000.0000	
400500.0000	
205040.0000	
202670.0000	
10.0000	
0.0000	
0.0000	
0.0000	
120000.0000	
22500.0000	
300000.0000	
50000.0000	
50000.0000	n2 = 20, kont.: n=16
s1 230.5434	sem1 = 51.4
s2 160481.4312	sem2 = 35884
0.0000	
x1 63.5000	1.80 log 10
x2 151611.5000	5.18 log 10
t 38.0000	
-4.2232	
20.0000	
20.0000	p<0.0005

Menge an Nitratspaltenden Bakterien pro ml Magensaft

110500.0000	Billroth II
110500.0000	
10000.0000	
10000.0000	
560250.0000	
560250.0000	
320000.0000	
320000.0000	
820000.0000	
820000.0000	
250000.0000	
250000.0000	
210000.0000	
210000.0000	
200140.0000	
200140.0000	n1 = 16, kont.: n=16

221000.0000	SPV + PP
250000.0000	
600000.0000	
210010.0000	
40.0000	
0.0000	
200460.0000	
200000.0000	
400500.0000	
205040.0000	
202670.0000	
10.0000	
0.0000	
0.0000	
0.0000	
120000.0000	
22500.0000	
300000.0000	
50000.0000	
50000.0000	n2 = 20, kont.: n=16

s1	251978.2691	sem1 = 62993
s2	160481.4312	sem2 = 35884

2.4653

x1	311486.2500	5.49 log 10
x2	151611.5000	5.18 log 10

t 34.0000

2.3147

16.0000

20.0000

p<0.0005

Tabelle zu Abbildung 1b

Kontrollgruppe (n=20)

pH	7,62	7,81	7,82	3,03	1,79	1,58	4,69	
TNO	68,4	96	118,4	10,8	24,8	14	45	µg/lo min
NO ₂	1,90	2,4	2,69	0,3	0,62	0,5	2,5	µg/ml

pH	7,73	2,28	1,83	2,09	1,92	6,90	1,89	
TNO	34,56	13,12	14,28	16,8	0	15,12	19,76	µg/lo min
NO ₂	0,96	0,82	1,02	0,7	0	0,42	0,76	µg/ml

pH	1,89	2,39	1,88	7,29	1,72	7,62		
TNO	0	24,6	54	32	31,26	37,5		µg/lo min
NO ₂	0	0,82	1,8	1,6	0,28	0,5		µg/ml

Kontroll- person Nr.	Alter	Magengesund	N ml	pH	Nitertest	Nitrit $\mu\text{g/ml}$	TNO $\mu\text{g/10 min}$	Nitrosamin $\mu\text{g/ml}$	Besonderes
1	21 J.	Magengesund	36	3,03	(-)	0,3	10,8	0	
2	63 J.	Magengesund	18	4,69	(-)	2,5	45,0	0	Bakterien: aerob: E. coli anaerob: Enterobacter cloacae "- "
3	38 J.	Magengesund	50	1,62	(-)	0	0	0	Entleerung: $T_{50\%} = 18'$ Ret. $30' = 15\%$ Reflux +
4	74 J.	Magengesund	28	1,56	(-)	0,5	14,0	0	
5	66 J.	Magengesund	40	1,79	(-)	0,62	24,8	0	
6	34 J.	Magengesund	16	2,28	(-)	0,82	13,12	0	
7	60 J.	Magengesund	36	7,73	(+)	0,96	34,56	0	
8	43 J.	Magengesund	25	7,81	(+)	2,4	60,0	0	Entleerung: $T_{50\%} = 20'$ Ret. $30' = 34\%$ Reflux $\emptyset$
9	29 J.	Magengesund	30	2,39	(-)	0,83	24,6	0	
10	21 J.	Magengesund	20	1,89	(-)	0	0	0	

Kontroll- person Nr.	Alter	Magengesund	N ml	pH	Niturtest	Nitrit µg/ml	TNO µg/10 min	Nitrosamin µg/ml	Besonderes
11	47 J.	Magengesund	26	1,89	(-)	0,76	19,76	0	
12	23 J.	Magengesund	36	6,90	(+)	0,42	15,12	0	
13	19 J.	Magengesund	24	2,09	(-)	0,7	16,8	0	
14	16 J.	Magengesund	36	1,92	(-)	0	0	0	
15	35 J.	Magengesund	14	1,83	(-)	1,02	14,28	0	
16	37 J.	Magengesund	75	2,18	(-)	0	0	0	
17	25 J.	Magengesund	30	7,82	(+)	2,96	88,8	0	
18	62 J.	Magengesund	36	7,62	(+)	1,90	68,4	0	
19	50 J.	Magengesund	20	7,29	(+)	1,6	32,0	0	
20	25 J.	Magengesund	30	1,88	(-)	1,8	54,0	0	

Tabelle zu Abbildungen 1a, 1b und 4b

Ulcus-duodeni-Patienten (n=38)

O ₂	0	0	1,18	0,7	0,7	0,78	0	0	0,96	µg/ml
AO	2,68	1,17	3,48	3,0	0	1,24	0,42	0,77	1,25	mEq/h
H	2,21	1,81	1,58	1,72	7,14	6,67	2,69	2,28	4,51	
NO _R	0	0	106,2	21	63	54,6	0	0	28,8	µg/10 min

O ₂	0	0,72	0	0,76	0	0,7	0	0,7	0	µg/ml
AO	1,1	6,32	0,66	0,51	1,90	6,64	4,97	0,58	7,84	mEq/h
H	2,53	1,78	1,53	2,32	1,88	1,56	1,77	5,10	4,86	
NO _R	0	3,24	0	53,2	0	2,1	0	49	0	µg/10 min

O ₂	0	1,22	0	0,9	3,92	0	0,62	0	0	µg/ml
AO	0,88	5,82	5,28	0,6	0	0,85	0,40	0	3,71	mEq/h
H	2,42	1,61	1,59	6,15	7,28	1,77	6,55	1,81	1,82	
NO _R	0	189,1	0	67,5	235,2	0	37,2	0	0	µg/10min

O ₂	0	0,58	0	3,18	0	0	0,80	0,78	0	0	µg/ml
AO	4,07	1,40	4,86	0	0	0,26	0,90	0	1,50	0,31	mEq/h
H	1,67	6,31	1,58	8,22	1,42	5,80	7,69	6,76	1,62	2,81	
NO _R	0	21,5	0	96,96	0	0	30,4	70,2	0	0	µg/10min

Patient 1 - 30 Jahre - Ulcus duodeni

N₁ 33 ml

pH₁ 2,14

Niturttest (-)

Nitrit 0 µg/ml

TNO 0 µg/10 min

Nitrosamine 0 µg/ml

Pentagastrin 408 µg

BAO₁ 1,46 mEq/h

MAO₁ 18,77 mEq/h

PAO₁ 28,92 mEq/h

N₂ 25 ml

pH₂ 1,89

Insulin 10,2 IE

BAO₂ 1,69 mEq/h

PAO₂ 19,83 mEq/h

70 mEq/l

Patient 2 - 54 Jahre - D: Ulcus duodeni

N ₁	30 ml	Niturstest (+)	
pH ₁	2,07	Nitrit	0,8 µg/ml
		TNO	24,0 µg/10 min
		Nitrosamine	0 µg/ml
Pentagastrin	420 µg		
BAO ₁	1,67 mEq/h		
MAO ₁	4,77 mEq/h		
PAO ₁	7,39 mEq/h		
N ₂	70 ml		
pH ₂	6,74		
Insulin	10,5 IE		
BAO ₂	0 mEq/h		
PAO ₂	4,84 mEq/h		
	21 mEq/l		
Entleerung:	T _{50%}	20'	
	Ret. _{30'}	34%	
	Reflux	++	

Patient 3 - 57 Jahre - D: Ulcus duodeni

N	20 ml	Niturstest (-)
pH	1,35	Nitrit 0 µg/ml
Pentagastrin	603 µg	TNO 0 µg/10 min
BAO	1,69 mEq/h	Nitrosamine 0 µg/ml
MAO	12,35 mEq/h	
PAO	13,75 mEq/h	
Entleerung:	T _{50%} 21'	
	Ret. 30, 33%	
	Reflux Ø	

Patient 4 - 59 Jahre - D: Ulcus duodeni

N ₁	35 ml	Niturttest (-)	
pH ₁	2,11	Nitrit	0 µg/ml
		TNO	0 µg/10 min
		Nitrosamine	0 µg/ml
Pentagastrin	331,8 µg		
BAO ₁	1,19 mEq/h		
MAO ₁	12,72 mEq/h		
PAO ₁	14,16 mEq/h		
N ₂	65,0 ml		
pH ₂	4,93		
Insulin	8,0 IE		
BAO ₂	0,20 mEq/h		
PAO ₂	14,37 mEq/h		
	64 mEq/l		
Entleerung: T _{50%}	23'		
Ret. _{30'}	42%		
Reflux	Ø		

Patient 5 - 30 Jahre - D: Ulcus duodeni

N ₁	60 ml	Niturstest (-)	
pH ₁	1,52	Nitrit	0 µg/ml
		TNO	0 µg/10 min
		Nitrosamine	0 µg/ml

Pentagastrin 425 µg

BAO₁ 5,02 mEq/h

MAO₁ 22,06 mEq/h

PAO₁ 26,64 mEq/h

N₂ 110 ml

pH₂ 1,59

Insulin 10,5 IE

BAO₂ 5,28 mEq/h

PAO₂ 25,94 mEq/h

75 mEq/l

Entleerung: T_{50%} 23'

Ret. 30' 43%

Reflux Ø

Bakterien:

aerob:

Microkokken 20/ml

anaerob:

Ø

Patient 6 - 32 Jahre - Ulcus duodeni

N_1	35 ml	zu 2:	
pH ₁	2,16	Niturttest (-)	
		Nitrit	0 µg/ml
		TNO	0 µg/10 min
		Nitrosamine	0 µg/ml

Pentagastrin 420 µg

BAO ₁	0,33 mEq/h
MAO ₁	16,74 mEq/h
PAO ₁	19,63 mEq/h

N_2	70 ml
pH ₂	2,28

Insulin 10,5 IE

BAO ₂	0,77 mEq/h
PAO ₂	10,32 mEq/h
	35 mEq/l

Entleerung: T _{50%}	22'
Ret. _{30'}	32 %
Reflux	Ø

Bakterien:

aerob:	anaerob:
Ø	Ø

Patient 7 - 21 Jahre - Ulcus duodeni

		zu 2:	
N ₁	75,0 ml	Niturtest (+)	
pH ₁	2,64	Nitrit	0,78 µg/ml
		TNO	54,6 µg/10 min
		Nitrosamine	0 µg/ml
Pentagastrin	456 µg		
BAO ₁	6,04 mEq/h		
MAO ₁	53,46 mEq/h		
PAO ₁	78,03 mEq/h		
N ₂	70,0 ml		
pH ₂	6,67		
Insulin	11 IE		
BAO ₂	1,24 mEq/h		
PAO ₂	49,8 mEq/h		
	104 mEq/l		
Entleerung	T _{50%} 15'		
	Ret. _{30'} 20%		
	Reflux ++		
Bakterien:			
aerob:		anaerob:	
Keime der übl. Mundflora		Lactobacillus sp. 10 ⁴ /ml	
		Fusobact.fusiformi 10 ⁴⁻⁵ /ml	

Patient 8 - 41 Jahre - Ulcus duodeni

N ₁	30,0 ml	Niturttest (-)	
pH ₁	2,21	Nitrit	0 µg/ml
		TNO	0 µg/10 min
		Nitrosamine	0 µg/ml

Pentagastrin 450 µg

BAO₁ 3,46 mEq/h

MAO₁ 24,74 mEq/h

PAO₁ 35,08 mEq/h

N₂ 40,0 ml

pH₂ 1,73

Insulin 11 IE

BAO₂ 2,68 mEq/h

PAO₂ 38,92 mEq/h

89 mEq/l

Entleerung	T _{50%}	11'
	Ret. 30'	7%
	Reflux	++

Bakterien:

aerob: anaerob:

Ø

Ø

Patient 9 - 56 Jahre - Ulcus duodeni

		zu 2:
N ₁	35,0 ml	Niturttest (-)
pH ₁	1,75	Nitrit 0 µg/ml
		TNO 0 µg/10 min
		Nitrosamine 0 µg/ml

Pentagastrin 360 µg

BAO ₁	2,01 mEq/h
MAO ₁	19,92 mEq/h
PAO ₁	28,32 mEq/h

N ₂	20,0 ml
pH ₂	1,81

Insulin 10,05 IE

BAO ₂	0 mEq/h
PAO ₂	19,13 mEq/h

87 mEq/l

Entleerung	T _{50%}	22'
	Ret. 30'	39 %
	Reflux	++

Bakterien:

aerob:	anaerob:
sporophytäre Kokken,	Ø
aerobe Sporenbildner	

Patient 10 - 36 Jahre - Ulcus duodeni

		zu 2:
N ₁	70 ml	Niturstest (-)
pH ₁	1,33	Nitrit 0 µg/ml
		TNO 0 µg/10 min
		Nitrosamine 0 µg/ml
Pentagastrin 270 µg		
BAO ₁	11,41 mEq/h	
MAO ₁	44,77 mEq/h	
PAO ₁	47,38 mEq/h	
N ₂	95,0 ml	
pH ₂	1,58	
Insulin 6,1 IE		
BAO ₂	4,86 mEq/h	
PAO ₂	33,61 mEq/h	
82 mEq/l		
Entleerung:	T _{50%}	20'
	Ret. 30'	30%
	Reflux	Ø
Bakterien:		
aerob:	anaerob:	
Ø	Ø	

Patient 11 - 23 Jahre - Ulcus duodeni

zu 2:

N₁ 80,0 ml
pH₁ 7,07

Niturttest (-)
Nitrit 0 µg/ml
TNO 0 µg/10 min
Nitrosamine 0 µg/ml

Pentagastrin 330 µg

BAO₁ 0 mEq/h
MAO₁ 15,39 mEq/h
PAO₁ 22,79 mEq/h

N₂ 120 ml
pH₂ 1,81

Insulin 8,55 IE

BAO₂ 1,17 mEq/h
PAO₂ 23,53 mEq/h

48 mEq/l

Entleerung: T_{50%} 26'
Ret. 30' 44%
Reflux Ø

Bakterien:

aerob:

anaerob:

Keime der übl. Mundflora,
Staph.aureus

Ø

Patient 12 - 38 Jahre - Ulcus duodeni

N ₁	35 ml	Niturstest (-)	
pH ₁	1,83	Nitrit	0 µg/ml
		TNO	0 µg/10 min
		Nitrosamine	0 µg/ml

Pentagastrin 480 µg

BAO ₁	0,53 mEq/h
MAO ₁	25,41 mEq/h
PAO ₁	36,31 mEq/h

N ₂	80,0 ml
pH ₂	1,54

Insulin 12 IE

BAO ₂	0,67 mEq/h
PAO ₂	16,75 mEq/h

48 mEq/l

Entleerung:	T _{50%}	30'
	Ret. _{30'}	50%
	Reflux	Ø

Patient 13 - 45 Jahre - Ulcus duodeni

N ₁	90 ml	Niturttest (-)
pH ₁	1,58	Nitrit 1,18 µg/ml
		TNO 106,2 µg/10 min
		Nitrosamine 0 µg/ml

Pentagastrin 540 µg

BAO ₁	0 mEq/h
MAO ₁	21,65 mEq/h
PAO ₁	23,26 mEq/h

N ₂	50 ml
pH ₂	1,66

Insulin 13,5 IE

BAO ₂	3,48 mEq/h
PAO ₂	13,63 mEq/h

49 mEq/l

Entleerung:	T _{50%}	15'
	Ret. 30'	25%
	Reflux	Ø

Patient 14 - 43 Jahre - Ulcus duodeni

N ₁	70 ml	Niturstest (-)	
pH ₁	1,32	Nitrit	0 µg/ml
		TNO	0 µg/10 min
		Nitrosamine	0 µg/ml
Pentagastrin	420 µg		
BAO ₁	15,10 mEq/h		
MAO ₁	40,29 mEq/h		
PAO ₁	46,08 mEq/h		
N ₂	100 ml		
pH ₂	1,53		
Insulin	10 IE		
BAO ₂	6,32 mEq/h		
PAO ₂	22,77 mEq/h		
	49 mEq/l		

Patient 15 - 53 Jahre - Ulcus duodeni

N	30,0 ml	Niturstest (-)	
pH	1,72	Nitrit	0,7 µg/ml
		TNO	21,0 µg/10 min
		Nitrosamine	0 µg/ml
Insulin	12 IE		
BAU	3,01 mEq/h		
PAO	16,20 mEq/h		
	43 mEq/l		
Entleerung	T _{50%}	20'	
	Ret. _{30'}	40%	
	Reflux	Ø	

Patient 16 - 51 Jahre - Ulcus duodeni

N ₁	60,0 ml	Niturstest (+)	
pH ₁	2,53	Nitrit	0 µg/ml
		TNO	0 µg/10 min
		Nitrosamine	0 µg/ml

Pentagastrin 480 µg

BAO ₁	0,77 mEq/h
MAO ₁	6,75 mEq/h
PAO ₁	7,37 mEq/h

N ₂	40,0 ml
pH ₂	5,16

Insulin 12 IE

BAO ₂	1,08 mEq/h
PAO ₂	23,09 mEq/h
	55 mEq/l

Entleerung:	T _{50%}	19'
	Ret. _{30'}	37%
	Reflux	++

Patient 17 - 33 Jahre - Ulcus duodeni

N	20,0 ml	Niturstest ()	
pH	1,88	Nitrit	0 µg/ml
		TNO	0 µg/10 min
Insulin	6,5 IE	Nitrosamine	0 µg/ml
BAO	0,66 mEq/h		
PAO	2,9 mEq/h		
	16 mEq/l		

Patient 18 - 54 Jahre - Ulcus duodeno

N	450 ml	Niturstest (-)	
pH	178	Nitrit	0,72 µg/ml
		TNO	324,0 µg/10 min
Insulin	10,5 IE	Nitrosamine	0 µg/ml
BAO	?		
PAO	19,06 mEq/h		
	52 mEq/l		

Patient 19 - 27 Jahre - Ulcus duodeni

		<u>zu 2:</u>	
N ₁	70,0 ml	Niturttest (-)	
pH ₁	1,65	Nitrit	0 µg/ml
		TNO	0 µg/10 min
		Nitrosamine	0 µg/ml
Pentagastrin	420 µg		
BAO ₁	9,31 mEq/h		
MAO ₁	27,7 mEq/h		
PAO ₁	36,48 mEq/h		
N ₂	33,0 ml		
pH ₂	2,69		
Insulin	10,5 IE		
BAO ₂	0,42 mEq/h		
PAO ₂	39,62 mEq/h		
	82 mEq/l		
Entleerung:	T _{50%}	16'	
	Ret. 30'	16*	
	Reflux	0	

Patient 20 - 29 Jahre - Ulcus duodeni

N ₁	90,0 ml	Niturttest (-)	
pH ₁	1,67	Nitrit	0 µg/ml
	Pentagastrin 102 µg	Nitrosamine	0 µg/ml

BAO ₁	1,87 mEq/h
MAO ₁	17,69 mEq/h
PAO ₁	18,14 mEq/h

N ₂	41,0 ml
pH ₂	5,15

Insulin 10 IE

BAO ₂	4,07 mEq/h
PAO ₂	29,45 mEq/h
	65 mEq/l

Patient 21 - 57 Jahre - Ulcus duodeni

N₁ 37,0 ml

pH₁ 6,31

Pentagastrin 432 µg

BAO₁ 0,31 mEq/h

MAO₁ 10,90 mEq/h

PAO₁ 12,77 mEq/h

N₂ 50,0 ml

pH₂ 2,08

Insulin 10,5 IE

BAO₂ 1,40 mEq/h

PAO₂ 10,12 mEq/h

33,6 mEq/l

N₃ 25,0 ml

pH₃ 4,47

Pentagastrin 450 µg

BAO₃ 1,91 mEq/h

MAO₃ 18,10 mEq/h

PAO₃ 20,99 mEq/h

Niturstest (-)

Nitrit 0,58 µg/ml

TNO 21,46 µg/10 min

Nitrosamine 0 µg/ml

Niturstest (++)

Nitrit 50,1 µg/ml

TNO 1252,5 µg/10 min

Nitrosamine 0 µg/ml

Entleerung:

T_{50%} 40'

Ret._{30'} 70%

Reflux 0

Medikamente:

Isoket 20 = Isosorbidinitrat!!

u.a.

Patient 22 - 46 Jahre - Ulcus duodeni

		<u>zu 2:</u>
N ₁	55,0 ml	Niturstest (-)
pH ₁	1,92	Nitrit 0,96 µg/ml
Pentagastrin	360 µg	TNO 28,8 µg/10 min
		Nitrosamine 0 µg/ml
BAO ₁	3,15 mEq/h	
MAO ₁	13,69 mEq/h	
PAO ₁	20,22 mEq/h	
N ₂	30 ml	
pH ₂	4,51	
Insulin	9 IE	
BAO ₂	1,25 mEq/h	
PAO ₂	16,74 mEq/h	
	69 mEq/l	
Entleerung:	T _{50%}	40'
	Ret. 30'	> 50%
	Reflux	+

Patient 23 - 22 Jahre - Ulcus duodeni

		<u>zu 2:</u>	
N ₁	45,0 ml	Niturtest (-)	
pH ₁	1,81	Nitrit	0 µg/ml
Pentagastrin	420 µg	TNO	0 µg/10 min
		Nitrosamine	0 µg/ml
BAO ₁	0 mEq/h		
MAO ₁	19,93 mEq/h		
PAO ₁	25,41 mEq/h		
N ₂	50,0 ml		
pH ₂	2,51		
Insulin	10,2 IE		
BAO ₂	1,89 mEq/h		
PAO ₂	16,15 mEq/h		
	44 mEq/l		
Entleerung:	T _{50%}	27'	
	Ret. 30'	43%	
	Reflux	0	

Patient 24 - 46 Jahre - Ulcus duodeni

		<u>zu 2:</u>	
N ₁	55 ml	Niturttest (-)	
pH ₁	1.56	Nitrit	0,7 µg/ml
Pentagastrin	492 µg	TNO	21,0 µg/10 min
		Nitrosamine	0 µg/ml
BAO ₁	8,29 mEq/h		
MAO ₁	30,57 mEq/h		
PAO ₁	34,69 mEq/h		
N ₂	30,0 ml		
pH ₂	1,56		
Insulin	12,3 IE		
BAO ₂	6,64 mEq/h		
PAO ₂	33,75 mEq/h		
	77 mEq/l		
Entleerung:		T _{50%}	13'
		Ret.-30'	26%
		Reflux	0

Patient 25 - 26 Jahre - Ulcus duodeni

N ₁	65,0 ml	Nitertest (-)	
pH ₁	5,80	Nitrit	0 µg/ml
Pentagastrin	375 µg	TNO	0 µg/10 min
		Nitrosamine	0 µg/ml

BAO ₁	0 mEq/h
MAO ₁	17,10 mEq/h
PAO ₁	23,98 mEq/h

N ₂	50,0 ml
pH ₂	1,87

Insulin 9,5 IE

BAO ₂	0,26 mEq/h
PAO ₂	4,33 mEq/h

27 mEq/l

Entleerung:	T _{50%}	20'
	Ret. 30'	60%
	Reflux	++

Patient 26 - 45 Jahre - Ulcus duodeni

N ₁	38,0 ml	Niturttest (+)	
		Nitrit	0,8 µg/ml
Pentagastrin	480 µg	TNO	30,4 µg/10 min
		Nitrosamine	0 µg/ml
BAO ₁	1,93 mEq/h		
MAO ₁	7,39 mEq/h		
PAO ₁	11,76 mEq/h		
N ₂	22,0 ml		
pH ₂	2,58		
Insulin	12 IE		
BAO ₂	0,90 mEq/h		
PAO ₂	7,92 mEq/h		
	20 mEq/l		

Patient 27 - 44 Jahre - Ulcus duodeno

		zu 2:
N ₁	70 ml	Nitertest (-)
pH ₁	1,45	Nitrit 0,7 µg/ml
Pentagastrin	420 µg	TNO 49,0 µg/10 min
		Nitrosamine 0 µg/ml
BAO ₁	4,67 mEq/h	
MAO ₁	27,32 mEq/h	
PAO ₁	32,39 mEq/h	
N ₂	70,0 ml	
pH ₂	5,10	
Insulin 10,5 IE		
BAO ₂	0,58 mEq/h	
PAO ₂	31,28 mEq/h	
	69 mEq/l	
Entleerung:	T _{50'}	26'
	Ret. 30'	48%
	Reflux	++

Patient 28 - 38 Jahre - Ulcus duodeni

N ₁	50,0 ml	Niturttest (-)	
pH ₁	1,37	Nitrit	0 µg/ml
		TNO	0 µg/10 min
Pentagastrin	630 µg	Nitrosamine	0 µg/ml

BAO ₁	4,71 mEq/h
MAO ₁	40,14 mEq/h
PAO ₁	47,52 mEq/h

N ₂	115,0 ml
pH ₂	1,59

Insulin 15,7 IE

BAO ₂	4,97 mEq/h
PAO ₂	17,51 mEq/h

82 mEq/l

Patient 29 - 51 Jahre - Ulcus duodeni

N	65,0 ml	Nitertest (-)	
		Nitrit	0 µg/ml
Pentagastrin	330 µg	TNO	0 µg/10 min
BAO	7,84 mEq/h	Nitrosamine	0 µg/ml
MAO	10,54 mEq/h		
PAO	12,83 mEq/h		

Entleerung	T _{50%}	?
	Ret. _{30'}	85%
	Reflux	+++

Patient 30 - 36 Jahre - Ulcus duodeni

N ₁	155,0 ml	Niturstest (-)	
pH ₁	1,61	Nitrit	1,22 µg/ml
Pentagastrin	420 µg	TNO	189,1 µg/10 min
		Nitrosamine	0 µg/ml
BAO ₁	3,20 mEq/h		
MAO ₁	23,39 mEq/h		
PAO ₁	28,15 mEq/h		

N ₂	150,0 ml
pH ₂	1,54

Insulin 10,5 IE

BAO ₂	5,82 mEq/h
PAO ₂	25,43 mEq/h
	61 mEq/l

Entleerung:	T _{50%}	41'
	Ret.-30'	69%
	Reflux	+++

Patient 31 - 49 Jahre - Ulcus duodeni

N ₁	145,0 ml	Niturttest (-)	
		Nitrit	0 µg/ml
Pentagastrin	330 µg	TNO	0 µg/10 min
		Nitrosamine	0 µg/ml
BAO ₁	4,79 mEq/h		
MAO ₁	25,03 mEq/h		
PAO ₁	28,35 mEq/h		
N ₂	180,0 ml		
pH ₂	1,72		
Insulin 8 IE			
BAO ₂	0,88 mEq/h		
PAO ₂	18,36 mEq/h		
	52 mEq/l		
Entleerung:	T _{50%}	20'	
	Ret. 30'	34%	
	Reflux	+++	

Patient 32 - 40 Jahre - Ulcus duodeni

N ₁	75,0 ml	Niturttest (-)	
pH ₁	6,15	Nitrit	0,9 µg/ml
Pentagastrin	420 µg	TNO	67,5 µg/10 min
		Nitrosamine	0 µg/ml
BAO ₁	0,10 mEq/h		
MAO ₁	21,90 mEq/h		
PAO ₁	19,43 mEq/h		
N ₂	65,0 ml		
pH ₂	2,50		
Insulin	10 IE		
BAO ₂	0,6 mEq/h		
PAO ₂	11,93 mEq/h		
	48 mEq/l		
Entleerung:	T _{50%}	19'	
	Ret. 30'	29%	
	Reflux	0	

Patient 33 - 47 Jahre - Ulcus duodeni

		<u>zu 2:</u>	
N ₁	50,0 ml	Niturtest (+)	
pH ₁	6,88	Nitrit	3,92 µg/ml
Pentagastrin	300 µg	TNO	235,2 µg/10 min
		Nitrosamine	0 µg/ml
BAO ₁	0 mEq/h		
MAO ₁	7,69 mEq/h		
PAO ₁	10,10 mEq/h		
N ₂	60,0 ml		
pH ₂	7.28		

Insulin 7,0 IE

BAO ₂	0 mEq/h
PAO ₂	3,12 mEq/h
	29 mEq/l

Entleerung	T _{50%}	18'
	Ret. 30'	32%
	Reflux	+

Patient 34 - 49 Jahre - Ulcus duodeni

		<u>zu 2:</u>	
N ₁	20,0 ml	Niturttest (-)	
pH ₁	3,07	Nitrit	0 µg/ml
Pentagastrin	482 µg	TNO	0 µg/10 min
		Nitrosamine	0 µg/ml
BAO ₁	1,01 mEq/h		
MAO ₁	9,23 mEq/h		
PAO ₁	12,79 mEq/h		

N ₂	15,0 ml
pH ₂	1,77

Insulin 12 IE

BAO ₂	0,85 mEq/h
PAO ₂	4,15 mEq/h
	60 mEq/l

Entleerung:	T _{50%}	33'
	Ret. _{30'}	69%
	Reflux	+++

Patient 35 - 43 Jahre - Ulcus duodeni

zu 2:

N ₁	140,0 ml	Niturttest (-)	
pH ₁	1,85	Nitrit	0 µg/ml
		TNO	0 µg/10 min
Pentagastrin	385 µg	Nitrosamine	0 µg/ml
BAO ₁	2,74 mEq/h		
MAO ₁	17,67 mEq/h		
PAO ₁	18,71 mEq/h		
N ₂	150,0 ml		
pH ₂	1,82		
Insulin	9,5 IE		
BAO ₂	3,71 mEq/h		
PAO ₂	12,34 mEq/h		
	21 mEq/l		

Patient 36 - 48 Jahre - Ulcus duodeni

N ₁	60,0 ml	Niturttest ()	
pH ₁	6,55	Nitrit	0,62 µg/ml
		TNO	37,2 µg/10 min
Pentagastrin	300 µg	Nitrosamine	0 µg/ml
BAO ₁	0,06 mEq/h		
PAO ₁	8,59 mEq/h		
MAO ₁	6,08 mEq/h		
N ₂	77,0 ml		
pH ₂	2,75		
Insulin	7,5 IE		
BAO ₂	0,39 mEq/h		
PAO ₂	19,51 mEq/h		
	35 mEq/l		
Entleerung:	T _{50%}	45'	
	Ret. _{30'}	70%	
	Reflux	0	

Patient 37 - 68 Jahre - Ulcus duodeni

N ₁	22,0 ml	Niturttest (+)	
pH ₁	8,22	Nitrit	3,18 µg/ml
Pentagastrin	360 µg	TNO	69,96 µg/10 min
		Nitrosamine	0 µg/ml
BAO ₁	0 mEq/h		
MAO ₁	0,11 mEq/h		
PAO ₁	0,22 mEq/h		
N ₂	8,0 ml		
pH ₂	8,31		
Insulin	8 IE		
BAO ₂	0 mEq/h		
PAO ₂	1,15 mEq/h		
	14 mEq/l		
Entleerung:	T _{50%}	30'	
	Ret. 30'	50%	
	Reflux	+	

Patient 38 - 34 Jahre - Ulcus duodeni

N ₁	40,0 ml	Niturstest (-)	
pH ₁	1,66	Nitrit	0 µg/ml
Pentagastrin	552 µg	TNO	0 µg/10 min
		Nitrosamine	0 µg/ml
BAO ₁	1,34 mEq/h		
MAO ₁	18,04 mEq/h		
PAO ₁	22,51 mEq/h		

N ₂	51,0 ml
pH ₂	1,59

Insulin 13,5 IE

BAO ₂	3,82 mEq/h
PAO ₂	15,43 mEq/h
	60 mEq/l

Entleerung:	T _{50%}	25'
	Ret. 30'	45%
	Reflux	0

Tabelle zu Abb.1a,1b,4b,12a u. 12b

Meßwerte - SPV+PP

- 1 -

pH	NO ₂	TNO _R	BAO	Δ +
	µg/ml	µg/10 min	mEq/h	Monate
3,17	5,42	379	0	5
7,32	0	0	0	10
7,50	2,40	96	0	36
2,68	1,40	56	0	15
1,64	0	0	0,34	6
6,93	1,60	112	0	41
3,46	0,42	14,7	0,19	3
7,58	21,30	852	0	2
7,79	3,82	76,40	0	30
1,83	1,60	116,8	2,14	48
1,83	0	0	6,82	3
5,02	0,7	35	0	156
7,38	2,80	78,4	0,75	4
6,29	0	0	1,22	37
2,79	0	0	0	16
4,13	0	0	0	17
6,71	0,36	18	0	16
3,83	0,56	44,8	0	6
7,34	1,60	40	0	3
1,79	0,60	54,6	1,58	141
3,41	0,56	28	1,88	16
4,54	0	0	0,08	36
1,75	0	0	1,24	6
5,93	0,7	50,4	0	4
4,01	0,6	4,8	0	141
7,56	2,2	88	0	9

Tabelle zu Abb. 1a,1b,4b,12a u. 12b

Meßwerte - SPV+PP

- 2 -

pH	NO ₂	TNO _R	BAO	△ +
	µg/ml	µg/10 min	mEq/h	Monate
6,51	2,90	174,0	0	30
7,48	10,60	508,8	0	8
1,82	0,24	7,2	0,52	10
3,35	0	0	6,08	47
2,18	0	0	0	40
6,74	0	0	0	7
6,52	13,41	938,7	0	96
2,41	0	0	0,20	16
2,11	0	0	0,29	3
5,97	6,4	192,0	0	120
2,54	0	0	0,45	12
5,56	0	0	0,85	90
6,06	0,4	12,0	0	133
2,78	0	0	3,17	240
2,38	0	0	0,31	60
2,41	0	0	2,14	144
1,89	0	0	0	12
1,43	0	0	0	3,6
1,78	0	0	3,31	12
2,03	5,4	189,0	0,50	13
1,84	0	0	2,47	8
2,41	0	0	2,14	16
5,70	0	0	0,16	84
1,25	0	0	3,91	25
1,69	0,62	31,0	2,14	12
2,45	0	0	0,94	32

Tabelle zu Abb.1a,1b,4b,12a u. 12b

Meßwerte - SPV+PP

- 3 -

pH	NO ₂	TNO _R	BAO	Δ +
	µg/ml	µg/10 min	mEq/h	Monate
5,43	0	0	0,06	6
7,21	3,60	360,0	0	42
2,63	0,58	17,4	0	9
3,25	1,18	82,6	0	17
1,91	0	0	2,67	17
2,61	0	0	0	3
5,95	0,72	61,2	0	24
7,22	0,5	15,0	0	4
1,83	0	0	5,38	14
1,94	2,22	133,2	0	4
2,38	0,43	21,5	0,5	3,5

Patient 1 - 42 Jahre - SPV+subm.PP - Δ + = 47 Monate

N 55,0 ml

Niturstest (-)

pH 3,96

Nitrit 0 μ g/ml

Insulin 11,5 IE

TNO 0 μ g/10 min

Nitrosamine 0 μ g/ml

BAO 0,26 mEq/h

PAO 5,99 mEq/h

19 mEq/l

Patient 2 - 32 Jahre - SPV+subm.PP - $\Delta + = 84$ Monate

n	50,0 ml	Niturstest (-)	
pH	5,70	Nitrit	0 $\mu\text{g/ml}$
		TNO	0 $\mu\text{g/10 min}$
Pentagastrin	372 μg	Nitrosamine	0 $\mu\text{g/ml}$
BAO	0,16 mEq/h		
MAO	7,02 mEq/h		
PAO	8,06 mEq/h		

Patient 3 - 42 Jahre - SPV+subm.PP - $\Delta + = 8$ Monate

N₁ 30,0 ml

pH₁ 3,45

Pentagastrin 480 µg

BAO₁ 0 mEq/h

MAO₁ 6,26 mEq/h

PAO₁ 10,53 mEq/h

N₂ 10,0 ml

pH₂ 7,51

Insulin 11,8 IE

Niturstest (-)

Nitrit 0 µg/ml

TNO 0 µg/10 min

Nitrosamine 0 µg/ml

BAO₂ 0 mEq/h

PAO₂ 2,24 mEq/h

6 mEq/l

Entleerung

T_{50%}

12'

Ret. 30'

6%

Reflux

0

Patient 4 - 38 Jahre - SPV+subm.PP - $\triangle$ + = 12 Monate

N₁ 120,0 ml

pH₁ 2,56

Pentagastrin 372 µg

BAO₁ 0,65 mEq/h

MAO₁ 22,24 mEq/h

PAO₁ 38,09 mEq/h

N₂ 125,0 ml

pH₁ 1,78

Insulin 9,3 IE

Niturstest (-)

Nitrit 0 µg/ml

TNO 0 µg/10 min

Nitrosamine 0 µg/ml

BAO₂ 0,24 mEq/h

PAO₂ 8,45 mEq/h

49 mEq/l

Entleerung:

T_{50%} 28'

Ret. 30' 45%

Reflux 0

Patient 5 - 69 Jahre - SPV+subm.PP - Δ + = 36 Monate

N ₁	20,0 ml	Niturstest (-)
pH ₁	4,54	Nitrit 0 µg/ml
		TNO 0 µg/10 min
Pentagastrin	300 µg	Nitrosamine 0 µg/ml

BAO ₁	0,33 mEq/h
MAO ₁	0,51 mEq/h
PAO ₁	0,69 mEq/h

N ₂	20,0 ml
pH ₂	3,33

Insulin 7,2 IE

BAO ₂	0,08 mEq/h
PAO ₂	0,84 mEq/h

3 mEq/l

Entleerung:	T _{50%}	10'
	Ret. _{30'}	13%
	Reflux	0

Patient 6 - 44 Jahre - SPV+subm.PP - $\triangle$ + = 16 Monate

N ₁	50,0 ml	Niturstest (-)
pH ₁	3,41	Nitrit 0,56 µg/ml
Pentagastrin	330 µg	TNO 28,0 µg/10 min
		Nitrosamine 0 µg/ml
BAO ₁	1,84 mEq/h	
MAO ₁	6,94 mEq/h	
PAO ₁	8,39 mEq/h	

N ₂	45,0 ml
pH ₂	2,8

Insulin 7,5 IE

BAO ₂	1,88 mEq/h
PAO ₂	0,74 mEq/h

9 mEq/l

Entleerung:	T _{50%}	17'
	Ret. _{30'}	35%
	Reflux	++

Patient 7 - 39 Jahre - SPV+subm.PP - $\triangle +$ = 141 Monate

N ₁	78,0 ml	Niturttest (-)	
pH ₁	1,79	Nitrit	0,7 µg/ml
		TNO	54,6 µg/10 min
Pentagastrin	420 µg	Nitrosamine	0 µg/ml

BAO ₁	2,26 mEq/h
MAO ₁	10,66 mEq/h
PAO ₁	11,25 mEq/h

N ₂	120,0 ml
pH ₂	1,78

Insulin 10 IE

BAO ₂	1,58 mEq/h
PAO ₂	3,98 mEq/h

13 mEq/l

Entleerung	T _{50%}	18'
	Ret. 30'	24%
	Reflux	+

Patient 8 - 31 Jahre - SPV+subm.PP - $\triangle$ + = 28 Monate

N ₁	200,0 ml	Niturstest (-)	
pH ₁	2,71	Nitrit	0 µg/ml
		TNO	0 µg/10 min
Pentagastrin	360 µg	Nitrosamine	0 µg/ml
BAO ₁	0,04 mEq/h		
MAO ₁	0,43 mEq/h		
PAO ₁	0,59 mEq/h		

N ₂	15,0 ml
pH ₂	4,55

Insulin 9,0 IE

BAO ₂	0 mEq/h
PAO ₂	0,09 mEq/h

1 mEq/l

Entleerung:	T _{50%}	8'
	Ret. 30'	39%
	Reflux	+

Patient 9 - 42 Jahre - SPV+subm.PP - $\triangle +$ = 30 Monate

N₁ 50,0 ml

pH₁ 7,67

Pentagastrin 390 µg

BAO₁ 0 mEq/h

MAO₁ 3,51 mEq/h

PAO₁ 4,88 mEq/h

N₂ 20,0 ml

pH₂ 7,79

Insulin 9,6 IE

Niturstest (+)

Nitrit 3,82 µg/ml

TNO 76,4 µg/10 min

Nitrosamine 0 µg/ml

BAO₂ 0 mEq/h

PAO₂ 0 mEq/h

0 mEq/l

Entleerung:	T _{50%}	32'
	Ret. _{30'}	53 %
	Reflux	0

Patient 10 - 49 Jahre - SPV+subm.PP - Δ + = 6 Monate

N₁ 80,0 ml

pH₁ 1,98

Pentagastrin 420 µg

BAO₁ 0,53 mEq/h

MAO₁ 12,15 mEq/h

PAO₁ 18,52 mEq/h

N₂ 65,0 ml

pH₂ 1,64

Insulin 10,5 IE

Niturstest (-)

Nitrit 0 µg/ml

TNO 0 µg/10 min

Nitrosamine 0 µg/ml

BAO₂ 0,34 mEq/h

PAO₂ 1,03 mEq/h

17 mEq/l

Entleerung:

T_{50%} 34'

Ret. 30' 68%

Reflux +

Patient 11 - 31 Jahre - SPV+subm.PP - $\triangle + = 3,5$ Monate

N ₁	50,0 ml	Niturstest (-)
pH ₁	2,38	Nitrit 0,43 µg/ml
Pentagastrin	408 µg	TNO 21,5 µg/10 min
		Nitrosamine 0 µg/ml

BAO ₁	0,34 mEq/h
MAO ₁	4,51 mEq/h
PAO ₁	6,4 mEq/h

N ₂	30,0 ml
pH ₂	3,44

Insulin 10,2 IE

BAO ₂	0,50 mEq/h
PAO ₂	0,41 mEq/h

4 mEq/l

Entleerung:	T _{50%}	16'
	Ret.-30'	17%
	Reflux	++

Patient 12 - 47 Jahre - SPV+subm.PP - $\triangle + = 24$ Monate

N₁ 50,0 ml

pH₁ 7,04

Pentagastrin 500 µg

BAO₁ 0 mEq/h

MAO₁ 3,49 mEq/h

PAO₁ 4,42 mEq/h

N₂ 85,0 ml

pH₂ 5,95

Insulin 12,5 IE

Niturstest (-)

Nitrit 0,72 µg/ml

TNO 61,20 µg/10 min

Nitrosamine 0 µg/ml

BAO₂ 0 mEq/h

PAO₂ 0,39 mEq/h

2 mEq/l

Entleerung:

T_{50%} 8'

Ret._{30'} 9%

Reflux ++

Patient 13 - 53 Jahre - SPV+subm.PP - $\triangle$ + $\approx$ 10 Monate

N 60,0 ml

Niturstest (+)

pH 7,32

Nitrit 0 μ g/ml

Insulin 11 IE

TNO 0 μ g/10 min

Nitrosamine 0 μ g/ml

BAO 0 mEq/h

PAO 0,76 mEq/h

7 mEq/l

Entleerung:

T_{50%} 10'

Ret._{30'} 24%

Reflux +++

Patient 14 - 21 Jahre - SPV+subm.PP - $\triangle$ + = 4 Monate

N₁ 82,0 ml

pH₁ 1,96

Pentagastrin 50 µg

BAO₁ 0,79 mEq/h

PAO₁ 2,87 mEq/h

MAO₁ 1,85 mEq/h

N₂ 72,0 ml

pH₂ 5,93

Insulin 13 IE

BAO₂ 0 mEq/h

PAO₂ 2,29 mEq/h

7 mEq/l

Niturstest (-)

Nitrit 0,70 µg/ml

TNO 50,4 µg/10 min

Nitrosamine 0 µg/ml

Entleerung:	T _{50%}	18'
	Ret. 30'	30%
	Reflux	0

Patient 15 - 54 Jahre - SPV+subm.PP - Δ + = 5 Monate

N ₁	70,0 ml	Niturstest (+)
pH ₁	3,17	Nitrit 5,42 µg/ml
		TNO 379 µg/10 min
Pentagastrin	360 µg	Nitrosamine 0 µg/ml
BAO ₁	0 mEq/h	
MAO ₁	1,76 mEq/h	
PAO ₁	2,63 mEq/h	

N₂ 45,0 ml
pH₂ 5,48

Insulin 9,5 IE

BAO₂ 0 mEq/h
PAO₂ 0 mEq/h
0 mEq/l

Entleerung: T_{50%} 24'
Ret._{30'} 43%
Reflux +++

Bakterien:

aerob:	anaerob:
0	Peptococcus sp.
	Bacteroides
	Fusobact.fusiform.
	anaerob.Corynebact.

Patient 16 - 55 Jahre - SPV+subm.PP - $\triangle$ + = 37 Monate

N₁ 60,0 ml

pH₁ 6,29

Pentagastrin 450 µg

BAO₁ 0 mEq/h

MAO₁ 0,43 mEq/h

PAO₁ 1,29 mEq/h

N₂ 25,0 ml

pH₂ 6,65

Insulin 11 IE

BAO₂ 1,22 mEq/h

PAO₂ 1,33 mEq/h

18 mEq/l

Entleerung:

T_{50%} 5'

Ret.-30' 15%

Reflux 0

Bakterien:

aerob:

Staph-epid.

n.Anreich.

amaerob:

Ø

Niturttest (-)

Nitrit 0 µg/ml

TNO 0 µg/10 min

Nitrosamine 0 µg/ml

Patient 17 - 34 Jahre - SPV+subm.PP - $\triangle$ + = 17 Monate

N ₁	70,0 ml	Niturttest (-)
pH ₁	3,25	Nitrit 1,18 µg/ml
Pentagastrin	420 µg	TNO 82,6 µg/10 min
		Nitrosamine 0 µg/ml

BAO ₁	0 mEq/h
MAO ₁	7,64 mEq/h
PAO ₁	10,49 mEq/h

N ₂	100,0 ml
pH ₂	3,99

Insulin 10,5 IE

BAO ₂	0 mEq/h
PAO ₂	1,56 mEq/h
	9 mEq/l

Entleerung:	T _{50%}	16'
	Ret. 30'	28%
	Reflux	+

Bakterien:

aerob:

nicht hämolysierende Streptokokken

anaerob:

Ø

Patient 18 - 71 Jahre - SPV+subm.PP - Δ + = 144 Monate

N	35,0 ml	Niturttest (nicht interpretierbar)
pH	2,41	Nitrit 0 µg/ml
		TNO 0 µg/10 min
		Nitrosamine 0 µg/ml

Bakterien:

aerob:

Citrobacter freundii
grampositive Kokken
gramnegative Stäbchen

nur wenige Keime der übl. Rachenflora

anaerob:

Ø

Patient 19 - 38 Jahre - SPV+subm.PP - $\triangle$ + = 156 Monate

N	50,0 ml	Niturttest (+)
pH	5,02	Nitrit 0,7 μ g/ml
Insulin	10,5 IE	TNO 35 μ g/10 min
		Nitrosamine 0 μ g/ml
BAO	0 mEq/h	
PAO	1,99 mEq/h	
	10 mEq/l	

Entleerung:	$T_{50\%}$	11'
	Ret. 30'	26%
	Reflux	+

Bakterien:

Aerob:

vergr.Streptokokken $> 10^5$ /ml
o Staph.aureus 330/ml
o apath.Neisserien 10^{2-3} /ml
o aerobe Sporenbildner 10^3 /ml
o Proteus mirabilis 20/ml

Aerob:

Corynebakt.sp. 10^{4-5}
Peptococcus sp. $> 10^5$
Peptostreptococc.sp. $> 10^5$

o = Nitratspalter

Patient 20 - 44 Jahre - SPV+subm.PP - Δ + = 41 Monate

N₁ 70,0 ml
pH₁ 6,93

Niturstest (+)

Nitrit 1,6 µg/ml
TNO 112 µg/10 min
Nitrosamine 0 µg/ml

Pentagastrin 490 µg

BAO₁ 0 mEq/h
MAO₁ 0,69 mEq/h
PAO₁ 1,39 mEq/h

N₂ 65,0 ml
pH₂ 7,62

Insulin 12,0 IE

BAO₂ 0 mEq/h
PAO₂ 0 mEq/h
0 mEq/l

Entleerung: T_{50%} 8'
Ret._{30'} 9%
Reflux 0

Bakterien:

aerob: anaerob:
E.coli Ø

Patient 21 - 54 Jahre - SPV+subm.PP - Δ + = 3 Monate

N₁ 20,0 ml
pH₁ 5,96

Pentagastrin 420 µg

BAO₁ 0 mEq/h
MAO₁ 0 mEq/h
PAO₁ 0 mEq/h

N₂ 25,0 ml
pH₂ 7,34

Insulin 10,5 IE

BAO₂ 0 mEq/h
PAO₂ 0 mEq/h

0 mEq/l

Niturttest (+)

Nitrit 1,6 µg/ml

TNO 40 µg/10 min

Nitrosamine 0 µg/ml

Entleerung: T_{50%} 30'
Ret. 30' 50%
Reflux ++

Bakterien:

aerob:

vergr.Streptokokken >10⁵/ml

o aerob.Sporenbildner 200 /ml

o Staph.epid. 10²⁻³/ml

o Mikrokokken 100/ml

o apath.Neisserien 10²⁻³/ml

anaerob:

Fusobact.sp. >10⁵

Leptotrichia sp. >10⁵

o = Nitratspalter

Patient 22 - 47 Jahre - SPV+subm.PP - $\triangle$ + = 6 Monate

N₁ 50,0 ml

pH₁ 6,97

Pentagastrin 450 µg

BAO₁ 0 mEq/h

MAO₁ 6,88 mEq/h

PAO₁ 11.05 mEq/h

N₂ 80,0 ml

pH₂ 3,83

Insulin 11,55 IE

BAO₂ 0 mEq/h

PAO₂ 1,93 mEq/h

4 mEq/l

Nitertest (-)

Nitrit 0,56 µg/ml

TNO 44,8 µg/10 min

Nitrosamine 0 µg/ml

Entleerung:

T_{50%} 22'

Ret._{30'} 40%

Reflux 0

Bakterien:

aerob:

anaerob:

Keime der übl. Mundflora

Ø

E.coli n.Anreich.

Patient 23 - 44 Jahre - SPV+subm.PP - $\triangle$ + = 90 Monate

N	70,0 ml	Niturstest (-)
pH	5,56	Nitrit 0 μ g/ml
		TNO 0 μ g/10 min
Insulin	8,4 IE	Nitrosamine 0 μ g/ml
BAO ₁	0,85 mEq/h	
PAO ₁	1,05 mEq/h	
	5 mEq/l	

Entleerung:	T _{50%}	7'
	Ret-30'	15%
	Reflux	0

Patient 1 - 35 Jahre - SPV+ off.PP - Δ + = 8 Monate

N₁ 100,0 ml

pH₁ 6,68

Pentagastrin 450 µg

BAO 0 mEq/h

MAO 1 mEq/h

PAO 10,06 mEq/h

N₂ 120,0 ml

pH₂ 1,84

Insulin 11 IE = 0,27 ml

BAO₂ 2,47 mEq/h

PAO₂ 0 mEq/h

0 mEq/l

Niturstest (-)

Nitrit 0 µg/ml

TNO 0 µg/ 10 min

Nitrosamine 0 µg/ml

Entleerung:

T_{50%} 21'

Ret._{30'} 36%

Reflux 0

Patient 2 - 47 Jahre - SPV + off.PP - $\triangle$ + = 240 Monate

N₁ 20,0 ml

pH₁ 2,38

Pentagastrin 450 µg

BAO 0,56 mEq/h

MAO 7,92 mEq/h

PAO 13,12 mEq/h

N₂ 15,0 ml

pH₂ 2,78

Insulin 0,27 ml

Niturstest (-)

Nitrit 0 µg/ml

TNO 0 µg/10 min

Nitrosamine 0 µg/ml

BAO 3,17 mEq/h

PAO 8,02 mEq/h

32 mEq/l

Patient 3 - 43 Jahre - SPV + off.PP - Δ + = 9 Monate

N 30,0 ml

pH 2,63

Pentagastrin 480 μ g

BAO 0 mEq/h

MAO 9,26 mEq/h

PAO 12,52 mEq/h

Niturttest (-)

Nitrit 0,58 μ g/ml

TNO 17,4 μ g/10 min

Nitrosamine 0 μ g/ml

Entleerung:

T_{50%} 6'

Ret._{30'} 15 %

Reflux 0

Patient 4 - 29 Jahre - SPV + off.PP - Δ + = 6 Monate

N	65,0 ml	Niturstest (-)	
pH	1,75	Nitrit	0 $\mu\text{g/ml}$
		TNO	0 $\mu\text{g/10 min}$
Insulin	10,05 IE	Nitrosamine	0 $\mu\text{g/ml}$
BAO	1,24 mEq/h		
PAO	1,00 mEq/h		
	5 mEq/l		

Entleerung:	$T_{50\%}$	26'
	Ret. 30'	45%
	Reflux	++

Patient 5 - 35 Jahre - SPV + off.PP - Δ = 6 Monate

N₁ 30,0 ml

pH₁ 5,43

Pentagastrin 500 µg

BAO 0 mEq/h

MAO 3,48 mEq/h

PAO 10,64 mEq/h

N₂ 10,0 ml

pH₂ 6,99

Insulin 12,6 IE

BAO 0,06 mEq/h

PAO 0 mEq/h

0 mEq/l

Nitertest (-)

Nitrit 0 µg/ml

TNO 0 µg/10 min

Nitrosamine 0 µg/ml

Entleerung:

T_{50%} 13'

Ret._{30'} 21 %

Reflux 0

Patient 6 - 29 Jahre - SPV + off.PP - Δ + = 12 Monate

N₁ 80,0 ml

pH₁ 1,75

Pentagastrin 372 µg

BAO₁ 5,61 mEq/h

MAO₁ 25,34 mEq/h

PAO₁ 32,14 mEq/h

N₂ 50 ml

pH₂ 1,69

Insulin 9,3 IE

BAO₂ 2,14 mEq/h

PAO₂ 18,48 mEq/h

59 mEq/l

Niturttest (-)

Nitrit 0,62 µg/ml

TNO 31,0 µg/10 min

Nitrosamine: 0 µg/ml

Entleerung:

T_{50%} 14'

Ret. 30' 18%

Reflux 0

Patient 7 - 47 Jahre - SPV + off.PP - Δ + = 25 Monate

N ₁	85,0 ml	Niturstest (-)
pH ₁	1.25	Nitrit 0 µg/ml
		TNO 0 µg/10 min
Pentagastrin	450 µg	Nitrosamine 0 µg/ml
BAO ₁	4,92 mEq/h	
MAO ₁	20,42 mEq/h	
PAO ₁	23,16 mEq/h	
N ₂	65,0 ml	
pH ₂	1,46	
Insulin	11 IE	
BAO ₂	3,91 mEq/h	
PAO ₂	7,62 mEq/h	
	45 mEq/l	

Entleerung:	T _{50%}	6'
	Ret. 30'	5%
	Reflux	0

Patient 8 - 44 Jahre - SPV + off.PP - Δ + = 0 Monate

N 25,0 ml
pH 7,45

Nitertest (-)
Nitrit 0,5 $\mu\text{g/ml}$
TNO 12,5 $\mu\text{g/10 min}$
Nitrosamine 0 $\mu\text{g/ml}$

Patient 9 - 56 Jahre - SPV + off.PP - Δ + = 6 Monate

N₁ 35,0 ml

pH₁ 7,83

Pentagastrin 438 µg

BAO₁ 0 mEq/h

MAO₁ 5,62 mEq/h

PAO₁ 10,11 mEq/h

Nitertest (+)

Nitrit 1,5 µg/ml

TNO 52,5 µg/10 min

Nitrosamine 0 µg/ml

N₂ 50,0 ml

pH₂ 7,54

Insulin 10,9 IE

BAO₂ 0 mEq/h

PAO₂ 0,35 mEq/h

4 mEq/l

Entleerung:

T_{50%} 10'

Ret. 30' 18%

Reflux ++

Patient 10 - 55 Jahre - SPV + off.PP - $\Delta + = 16$ Monate

N_1 40,0 ml
 pH_1 5,54

Pentagastrin 480 μ g

BAO_1 0,33 mEq/h
 MAO_1 4,49 mEq/h
 PAO_1 6,05 mEq/h

N_2 50,0 ml
 pH_2 6,71

Niturstest (-)

Nitrit 0,36 μ g/ml

TNO 18,0 μ g/10 min

Nitrosamine 0 μ g/ml

Insulin 12 IE

BA_{-2} 0 mEq/h
 PAO_2 0,16 mEq/h

10 mEq/l

Entleerung:	$T_{50\%}$	8'
	Ret. _{30'}	9%
	Reflux	0

Patient 11 - 43 Jahre - SPV + off.PP - Δ + = 17 Monate

N₁ 20,0 ml

pH₁ 4,13

Pentagastrin 420 µg

BAO₁ 0,37 mEq/h

MMAO₁ 3,58 mEq/h

PAO₁ 5,94 mEq/h

N₂ 50,0 ml

pH₂ 6,91

Insulin 10,5 IE

BAO₂ 0 mEq/h

PAO₂ 0,22 mEq/h

1 mEq/l

Niturstest (-)

Nitrit 0 µg/ml

TNO 0 µg/10 min

Nitrosamine 0 µg/ml

Entleerung:

T_{50%} 10'

Ret. 30' 12%

Reflux 0

Patient 12 - 60 Jahre - SPV + off.PP - Δ + = 8 Monate

N₁ 6,0 ml
pH₁ 6,45

Pentagastrin 390 µg

BAO₁ 0,72 mEq/h
MAO₁ 1,49 mEq/h
PAO₁ 1,88 mEq/h

N₂ 48,0 ml
pH₂ 7,48

Insulin 10 IE

BAO₂ 0 mEq/h
PAO₂ 1,02 mEq/h
4 mEq/l

Niturttest (+)

Nitrit 10,6 µg/ml
TNO 508,8 µg/10 min
Nitrosamine 0 µg/ml

Entleerung: T_{50%} 8,5'
Ret._{30'} 8%
Reflux 0

Patient 13 - 60 Jahre - SPV + off.PP - Δ + = 3 Monate

N₁ 70,0 ml

pH₁ 2,32

Pentagastrin 378 µg

BAO₁ 0,11 mEq/h

MAO₁ 20,61 mEq/h

PAO₁ 17,64 mEq/h

N₂ 35,0 ml

pH₂ 2,08

Insulin 9,45 IE

BAO₂ 0,51 mEq/h

PAO₂ 13,04 mEq/h

25 mEq/l

Nitertest (-)

Nitrit 0,76 µg/ml

TNO 53,2 µg/10 min

Nitrosamine 0 µg/ml

Entleerung:

T_{50%} 19'

Ret._{30'} 42%

Reflux ++

Patient 14 - 40 Jahre - SPV + off.PP - Δ + = 4 Monate

N ₁	28,0 ml	Niturttest (+)	
pH ₁	7,38	Nitrit	2,8 µg/ml
		TNO	78,4 µg/10 min
Pentagastrin	390 µg	Nitrosamine	0 µg/ml

BAO ₁	0 mEq/h
MAO ₁	5,36 mEq/h
PAO ₁	9,87 mEq/h

N ₂	38,0 ml
pH ₂	1,67

Insulin 9,6 IE

BAO ₂	0,75 mEq/h
PAO ₂	0,17 mEq/h
	1 mEq/l

Entleerung:	T _{50%}	20'
	Ret. _{30'}	40%
	Reflux	0

Patient 15 - 31 Jahre - SPV + off.PP - $\triangle$ + = 0 Monate

N 8,0 ml

pH 5,68

Insulin 7,5 IE

BAO 0,52 mEq/h

PAO 13,09 mEq/h

38 mEq/l

Niturstest (-)

Nitrit 0,24 μ g/ml

TNO 7,2 μ g/10 min

Nitrosamine 0 μ g/ml

Patient 16 - 34 Jahre - SPV + off.PP - Δ + = 14 Monate

N ₁	75,0 ml	Niturstest (-)
pH ₁	1,83	Nitrit 0 µg/ml
		TNO 0 µg/10 min
Pentagastrin	360 µg	Nitrosamine 0 µg/ml

BAO ₁	0,67 mEq/h
MAO ₁	14,42 mEq/h
PAO ₁	18,69 mEq/h

N ₂	30,0 ml
pH ₂	1,72

Insulin 9,0 IE

BAO ₂	5,38 mEq/h
PAO ₂	5,19 mEq/h

46 mEq/l

Entleerung:	T _{50%}	10'
	Ret.-30'	20%
	Reflux	0

Patient 17 - 42 Jahre - SPV + off.PP - $\triangle$ + = 48 Monate

N₁ 50,0 ml

pH₁ 3,40

Pentagastrin 492 µg

BAO₁ 0,28 mEq/h

MAO₁ 22.32 mEq/h

PAO₁ 25,41 mEq/h

N₂ 73,0 ml

pH₂ 1,83

Insulin 12 IE

Nitertest (-)

Nitrit 1,6 µg/ml

TNO 116,8 µg/10 min

Nitrosamine 0 µg/ml

BAO₂ 2,14 mEq/h

PAO₂ 1,03 mEq/h

24 mEq/l

Patient 18 - 55 Jahre - SPV + off.PP - Δ + = 9 Monate

N ₁	40,0 ml	Niturstest (-)
pH ₁	7,56	Nitrit 2,2 µg/ml
		TNO 88,0 µg/10 min
Pentagastrin	366 µg	Nitrosamine 0 µg/ml
BAO ₁	0 mEq/h	
MAO ₁	0,91 mEq/h	
PAO ₁	0,92 mEq/h	
N ₂	40,0 ml	
pH ₂	6,95	
Insulin	0,23 IE	
BAO ₂	0 mEq/h	
PAO ₂	0 mEq/h	
	< 1 mEq/l	

Entleerung:	T _{50%}	2'
	Ret. 30'	18%
	Reflux	0

Patient 19 - 51 Jahre - SPV + off.PP - Δ + = 16 Monate

N₁ 30,0 ml

pH₁ 8,09

Pentagastrin 390 µg

BAO₁ 0 mEq/h

MAO₁ 3,99 mEq/h

PAO₁ 5,56 mEq/h

N₂ 20,0 ml

pH₂ 7,75

Insulin 10 IE

BAO₂ 0 mEq/h

PAO₂ 0 mEq/h

1 mEq/l

Niturstest (+)

Nitrit 2 µg/ml

TNO 60 µg/10 min

Nitrosamine 0 µg/ml

Entleerung:

T_{50%} 4'

Ret._{30'} 13 %

Reflux 0

Patient 20 - 43 Jahre - SPV + off.PP - $\Delta + = 3$ Monate

N 70,0 ml

pH 1,83

Insulin 10,5 IE

BAO 6,82 mEq/h

PAO 1,68 mEq/h

10 mEq/l

Niturtest (-)

Nitrit 0 $\mu\text{g/ml}$

TNO 0 $\mu\text{g/10 min}$

Nitrosamine 0 $\mu\text{g/ml}$

Patient 21 - 44 Jahre - SPV + off.PP - Δ + = 141 Monate

N₁ 8,0 ml

pH₁ 4,01

Pentagastrin 360 µg

BAO₁ 0,24 mEq/h

MAO₁ 0,74 mEq/h

PAO₁ 1,39 mEq/h

N₂ 15,0 ml

pH₂ 7,55

Insulin 9 IE

Niturstest (+)

Nitrit 0,60 µg/ml

TNO 4,8 µg/10 min

Nitrosamine 0 µg/ml

BAO₂ 0 mEq/h

PAO₂ 0,87 mEq/h

2 mEq/l

Entleerung:

T_{50%} 14'

Ret._{30'} 27%

Reflux 0

Patient 22 - 47 Jahre - SPV + off.PP - $\angle$ + = 12 Monate

N₁ 50,0 ml

pH₁ 1,78

Pentagastrin 510 µg

BAO₁ 1,29 mEq/h

MAO₁ 29,34 mEq/h

PAO₁ 37,98 mEq/h

N₂ 70,0 ml

pH₂ 1,89

Insulin 13 IE

Niturstest (-)

Nitrit 0 µg/ml

TNO 0 µg/10 min

Nitrosamine 0 µg/ml

BAO₂ 0 mEq/h

PAO₂ 1,71 mEq/h

10 mEq/l

Entleerung: T_{50%} 8'

Ret. 30' 13%

Reflux 0

Bakterien:

aerob: anaerob:

0 Clostridium barathie

Patient 23 - 43 Jahre - SPV + off.PP - $\triangle + = 3$ Monate

N₁ 40,0 ml

pH₁ 3,21

Pentagastrin 360 µg

BAO₁ 0 mEq/h

MAO₁ 2,32 mEq/h

PAO₁ 3,21 mEq/h

N₂ 35,0 ml

pH₂ 3,46

Insulin 1,42 IE

Niturstest (+)

Nitrit 0,42 µg/ml

TNO 14,7 µg/ 10 min

Nitrosamine 0 µg/ml

BAO₂ 0,19 mEq/h

PAO₂ 0,19 mEq/h

3 mEq/l

Entleerung

T_{50%} 2'

Ret. 30' 14%

Reflux 0

Patient 24 - 57 Jahre - SPV + off.PP - $\triangle$ + = 15 Monate

N₁ 20,0 ml
pH₁ 7,11

Pentagastrin 333,9 µg

BAO₁ 0 mEq/h
MAO₁ 3,34 mEq/h
PAO₁ 4,23 mEq/h

N₂ 40,0 ml
pH₁ 2,68

Insulin 80 IE

Niturttest (+)

Nitrit 1,4 µg/ml
TNO 56,0 µg/10 min
Nitrosamine 0 µg/ml

BAO₂ 0 mEq/h
PAO₂ 0,63 mEq/h
2 mEq/l

Entleerung: T_{50%} 21'
Ret._{30'} 23 %
Reflux 0

Bakterien:

Aerob:

- Proteus mirabilis
- o vergr. Streptokokken
- Staph.epidermidis
- o = Nitratspalter

Anaerob:

Ø

Patient 25 - 55 Jahre - SPV + off.PP - Δ + = 13 Monate

N	35,0 ml	Niturstest (-)
pH	2,03	Nitrit 5,4 $\mu\text{g/ml}$
Insulin	9 IE	TNO 189 $\mu\text{g/10 min}$
		Nitrosamine 0 $\mu\text{g/ml}$
BAO	0,49 mEq/h	
PAO	3,61 mEq/h	
	12 mEq/l	

Entleerung:	T _{50%}	10'
	Ret. _{30'}	11%
	Reflux	0

Bakterien:

aerob:

- o Mikrokokken 130/ml
- o Staph.epidermidis 20/ml
- o verg.Streptokokken 10/ml
- o apath.Corynebakt. 20/ml

anaerob:

- Bacteroides spec./ $>10^5$
- Peptostreptococcus spec./ $>10^5$

o = Nitratspalter

Patient 26 - 36 Jahre - SPV + off.PP - $\triangle +$ = 32 Monate

N	90,0 ml	Niturttest (-)
pH	2,45	Nitrit 0 $\mu\text{g/ml}$
		TNO 0 $\mu\text{g/10 min}$
Insulin	13 IE	Nitrosamine 0 $\mu\text{g/ml}$
BAO	0,94 MEq/h	
PAO	0,11 mEq/h	
	1 mEq/l	

Bakterien:

aerob:

anaerob:

o verg.Streptokokken 100/ml

Ø

o = Nitratspalter

Patient 27 - 46 Jahre - SPV + off.PP - Δ + = 17 Monate

N₁ 50,0 ml

pH₁ 1,91

Pentagastrin 480 µg

BAO₁ 2,75 mEq/h

MAO₁ 6,67 mEq/h

PAO₁ 13,67 mEq/h

N₂ 40, 0 ml

pH₂ 2,14

Insulin 12 IE

BAO₂ 2,67 mEq/h

PAO₂ 0,23 mEq/h

6 mEq/l

Nitertest (-)

Nitrit 0 µg/ml

TNO 0 µg/10 min

Nitrosamine 0 µg/ml

Bakterien:

aerob:

Ø

anaerob:

Ø

Patient 28 - 45 Jahre - SPV + off.PP - $\triangle$ + = 16 Monate

N₁ 50,0 ml
pH₁ 2,41

Pentagastrin 570 µg

BAO₁ 0,14 mEq/h
MAO₁ 6,91 mEq/h
PAO₁ 9,99 mEq/h

N₂ 45,0 ml
pH₂ 2,61

Niturstest (-)

Nitrit 0 µg/ml
TNO 0 µg/10 min
Nitrosamine 0 µg/ml

Insulin 14 IE

BAO₂ 0 mEq/h
PAO₂ 0,57 mEq/h
5 mEq/l

Entleerung: T_{50%} 16'
Ret._{30'} 13%
Reflux 0

Bakterien:

aerob: anaerob:

ø

ø

Patient 29 - 42 Jahre - SPV + off.PP - Δ + = 36 Monate

N₁ 58,0 ml

pH₁ 6,24

Pentagastrin 498 µg

BAO₁ 0 mEq/h

MAO₁ 11,13 mEq/h

PAO₁ 15,29 mEq/h

N₂ 40,0 ml

pH₂ 7,50

Insulin 12 IE

Niturstest (-)

Nitrit 2,4 µg/ml

TNO 96,0 µg/10 min

Nitrosamine 0 µg/ml

BAO₂ 0 mEq/h

PAO₂ 1,31 mEq/h

8 mEq/l

Entleerung:	T _{50%}	11'
	Ret. _{30'}	18%
	Reflux	0

Bakterien:

aerob:

anaerob:

Keime der übl. Mundflora

Ø

Staph.aureus

Patient 30 - 30 Jahre - SPV + off.PP - Δ + = 16 Monate

N₁ 40,0 ml
pH₁ 2,14

Pentagastrin 390 µg

BAO₁ 0,98 mEq/h
MAO₁ 10,51 mEq/h
PAO₁ 13,83 mEq/h

N₂ 50,0 ml
pH₂ 2,79

Niturttest (-)

Nitrit 0 µg/ml
TNO 0 µg/10 min
Nitrosamine 0 µg/ml

Insulin 9,45 IE

BAO₂ 0 mEq/h
PAO₂ 2,14 mEq/h

16 mEq/l

Entleerung: T_{50%} 15'
Ret. 30' 40%
Reflux 0

Bakterien:

aerob:

Ø

anaerob:

Peptococcus spec.
Peptostreptococcus spec.
Bacteroides spec.
Corynebakt.spec.
Lactobact.spec.

Patient 31 - 58 Jahre - SPV + off.PP - Δ + = 42 Monate

N₁ 100,0 ml

pH₁ 7,21

Niturstest (+)

Nitrit 3,6 µg/ml

TNO 360 µg/10 min

Nitrosamine 0,04 µg/ml

Pentagastrin 450 µg

BAO₁ 0 mEq/h

MAO₁ 1.39 mEq/h

PAO₁ 2,54 mEq/h

N₂ 30,0 ml

pH₂ 5,20

Insulin 11,1 IE

BAO₂ 0 mEq/h

PAO₂ 1,37 mEq/h

5 mEq/l

Entleerung:

T_{50%} 40'

Ret. 30' 79 %

Reflux 0

Bakterien:

aerob:

anaerob:

Keime der übl. Rachenflora

Ø

Patient 32 - 44 Jahre - SPV + off.PP - Δ + = 2 Monate

N₁ 20,0 ml

pH₁ 5,97

Pentagastrin 462 µg

BAO₁ 0 mEq/h

MAO₁ 0,89 mEq/h

PAO₁ 1,48 mEq/h

N₂ 40,0 ml

pH₂ 7,58

Insulin 11,55 IE

Niturstest (+)

Nitrit 21,3 µg/ml

TNO 852,0 µg/10 min

Nitrosamine 0,22 µg/ml

BAO₂ 0 mEq/h

PAO₂ 0 mEq/h

0 mEq/l

Entleerung: T_{50%} 6'

Ret._{30'} 20%

Reflux 0

Bakterien:

aerob:

anaerob:

o vergr. Streptokokken

Ø

Mikrokokken

Akinetobacter calcoaceticus

o = Nitratspalter

Patient 33 - 34 Jahre - SPV + off.PP - Δ + = 12 Monate

N 50,0 ml

pH 2,54

Insulin 7,6 IE

BAO 0,45 mEq/h

PAO 0,84 mEq/g

9 mEq/l

Nitertest (-)

Nitrit 0 μ g/ml

TNO 0 μ g/10 min

Nitrosamine 0 μ g/ml

Patient 34 - 37 Jahre - SPV + off.PP - Δ + = 60 Monate

N	65,0 ml	Niturstest (-)
pH	2,38	Nitrit 0 μ g/ml
		TNO 0 μ g/10 min
Insulin	9,9 IE	Nitrosamine 0 μ g/ml
BAO	0,31 mEq/h	

Test mußte wegen hypoglykäm. Schocks abgebrochen werden

Patient 35 - 47 Jahre - SPV + off.PP - Δ + = 17 Monate

N₁ 60,0 ml

pH₁ 6,11

Pentagastrin 618 µg

BAO₁ 0 mEq/h

MAO₁ 8,33 mEq/h

PAO₁ 12,09 mEq/h

N₂ 20,0 ml

pH₂ 8,18

Niturstest (+)

Nitrit 2,0 µg/ml

TNO 40,0 µg/10 min

Nitrosamine 0 µg/ml

Insulin 15 IE

BAO₂ 0 mEq/h

PAO₂ 0 mEq/h

0 mEq/l

Entleerung: T_{50%} 24'

Ret. 30' 38%

Reflux 0

Bakterien:

aerob:

anaerob:

Keine der übl. Mundflora

Ø

Patient 1 - 65 Jahre - SPV+P.ekt. - $\Delta + = 120$ Mo.

N	.30 ml	Niturstest (+)	
pH	5,97	Nitrit	6,4 $\mu\text{g/ml}$
		TNO	192 $\mu\text{g/10 min}$
		Nitrosamine	0 $\mu\text{g/ml}$

Patient 2 - 30 Jahre - SPV+P.ekt. - Δ^+ = 2 Mo.

N₁ 55,0 ml

pH₁ 1,84

Pentagastrin 435 µg

BAO₁ 0,47 mEq/h

MAO₁ 9,95 mEq/h

PAO₁ 10,99 mEq/h

N₂ 17,0 ml

pH₂ 2,41

Insulin 10,5 IE

BAO₂ 2,14 mEq/h

PAO₂ 4,12 mEq/h

39 mEq/l

Niturstest (-)

Nitrit 0 µg/ml

TNO 0 µg/10 min

Nitrosamine 0 µg/ml

Entleerung: T_{50%} 6'

Ret.-30' 12%

Reflux 0

Patient 3 - 38 Jahre - SPV+P.ekt. - $\Delta + = 12$ Mo.

N	70,0 ml	Niturstest (-)	
pH	3,35	Nitrit	0 µg/ml
		TNO	0 µg/10 min
Pentagastrin	270 µg	Nitrosamine	0 µg/ml
BAO	0 mEq/h		
MAO	8,93 mEq/h		
PAO	10,17 mEq/h		

Entleerung:	T _{50%}	4'
	Ret. _{30'}	13 %
	Reflux	0

Patient 4 - 46 Jahre - SPV+P.ekt.- Δ^+ = 4 Monate

N ₁	60,0 ml	Niturttest (+)	
pH ₁	1,94	Nitrit	2,22 µg/ml
		TNO	132,2 µg/10 min
Pentagastrin	500 µg	Nitrosamine	0 µg/ml
BAO ₁	1,03 mEq/h		
MAO ₁	8,61 mEq/h		
PAO ₁	11,03 mEq/h		

N ₂	100,0 ml
pH ₂	4,58

Insulin 12,6 IE

BAO ₂	0 mEq/h
PAO ₂	2,40 mEq/h
	4 mEq/l

Entleerung:	T _{50%}	6'
	Ret. _{30'}	8%
	Reflux	0

Bakterien:

aerob:	anaerob:
Klebsiella oxytoca	0

Patient 5 - 33 Jahre - SPV+P.ekt. - $\angle$ + = 96 Monate

N	70,0 ml	Niturstest (+)
pH	6,52	Nitrit 13,4 $\mu\text{g/ml}$
Insulin	12 IE	TNO 938,7 $\mu\text{g/10 min}$
		Nitrosamine 0,13 $\mu\text{g/ml}$
BAO	0 mEq/h	
PAO	13,52 mEq/h	
	23 mEq/l	

Entleerung:	T _{50%}	18'
	Ret. 30'	21%
	Reflux	0

Patient 6 - 52 Jahre - SPV+P.ekt. - $\triangle +$ = 133 Monate

N	30,0 ml	Niturstest (-)	
pH	6,06	Nitrit	0,4 $\mu\text{g/ml}$
		TNO	12 $\mu\text{g/10 min}$
		Nitrosamine	0 $\mu\text{g/ml}$

Bakterien:

Aerob:

o Staph. aureus	1100/ml
o aerob.Sporenbildner	1300/ml
verg.Streptokokken	710 ⁵ /ml

0 = Nitratspalter

Patient 7 - 24 Jahre - SPV+P.ekt. - $\triangle + = 3,6$

N₁ 75,0 ml

pH₁ 1,62

Pentagastrin 450 µg

BAO₁ 1,96 mEq/h

MAO₁ 12,15 mEq/h

PAO₁ 13,94 mEq/h

N₂ 70,0 ml

pH₂ 1,43

Insulin 10,5 IE

Niturttest (-)

Nitrit 0 µg/ml

TNO 0 µg/10 min

Nitrosamine 0 µg/ml

BAO₂ 3,11 mEq/h

PAO₂ 6,27 mEq/h

43 mEq/l

Entleerung:

T_{50%} 19'

Ret. 30' 30%

Reflux 0

Bakterien:

aerob:

0

anaerob:

0

Tabelle zu Abb.1a, 1b, 4b

Billroth-II-Patienten (n=6)

Pat.Nr.:	1	2	3	4	5	6	
$\Delta +$	9	216	108	132	216	30	Monate
NO ₂	3,22	2,4	0,74	4,58	2	Ø	µg/ml
pH	7,82	6,14	6,44	7,32	7,24	6,90	µg/10 min
TNO	54,74	163,2	44,4	183,2	80	Ø	
BAO	0	0	0,08	0	0	0	mEq/h

Patient 1 - 35 Jahre - Billroth II - Δ + = 9 Monate

N_1 85,0 ml

pH_1 7,64

Pentagastrin 384 μ g

BAO_1 0 mEq/h

MAO_1 0 mEq/h

PAO_1 0 mEq/h

N_2 17,0 ml

pH_2 7,82

Insulin 9 IE

BAO_2 0 mEq/h

PAO_2 0 mEq/h

0 mEq/l

Niturstest (+)

Nitrit 3,22 μ g/ml

TNO 54,74 μ g/10 min

Nitrosamine 0 μ g/ml

Entleerung:	$T_{50\%}$	3'
	Ret. 30'	32%
	Reflux	0

Bakterien:

aerob:

o Staph. epid. 850/ml

o apath. Neisserien 100/ml

o vergr. Streptokokken 250/ml

anaerob:

Propionibact. sp. 10^{4-5}

o = Nitratspalter

Patient 2 - 59 Jahre - Billroth II - Δ + = 216 Monate

N₁ 35,0 ml

pH₁ 6,14

Pentagastrin 450 µg

BAO₁ 0 mEq/h

MAO₁ 2,15 mEq/h

PAO₁ 3,93 mEq/h

N₂ 68,0 ml

pH₂ 6,67

Insulin 11 IE

BAO₂ 0 mEq/h

PAO₂ 0 mEq/h

0 mEq/l

Niturstest: n
interpretierbar

Nitrit 2,4 µg/ml

TNO 163,2 µg/10 min

Nitrosamine 0 µg/ml

Patient 3 - 45Jahre - Billroth II - Δ + = 108 Monate

N	60,0 ml	Niturstest (+)	
pH	6,44	Nitrit	0,74 $\mu\text{g/ml}$
		TNO	44,4 $\mu\text{g/10 min}$
Pentagastrin	440 μg	Nitrosamine	0 $\mu\text{g/ml}$
BAO	0,08 mEq/h		
MAO	2,26 mEq/h		
PAO	4,19 mEq/h		

Bakterien:

aerob:

anaerob:

Keime d. übl. Mundflora

0

o hämolysierende Streptokokken

o = Nitratspalter

Patient 4 - 45 Jahre - Billroth II - Δ + = 132 Monate

N ₁	40,0 ml	10.3.82:
pH ₁	7,32	Niturttest (+)
Pentagastrin	300 µg	Nitrit 4,58 µg/ml
		TNO 183,2 µg/10 min
BAO ₁	0 mEq/h	Nitrosamine 0 µg/ml
MAO ₁	0 mEq/h	
PAO ₁	0 mEq/h	
N ₂	20,0 ml	26.4.82
pH ₂	6,76	
BAO ₂	0 mEq/h	
PAO ₂	0 mEq/h	
PAO ₂	0 mEq/h	
	0 mEq/l	

Bakterien:

10.3.82:	aerob:	anaerob:
	Citrobacter freundii	0
	Citrobacter diversus	
	Pyocyaneus	
	Keime d.übl.Mundflora	
26.4.82:	verg.Streptokokken	0
	Staph. aureus	
	Neisserien sp.	
	Citrobacter intermedius	

Patient 5 - 44 Jahre - Billroth II - Δ + = 216 Monate

N	40,0 ml	Niturttest (+)
pH	7,24	Nitrit 2 $\mu\text{g/ml}$
Pentagastrin	450 μg	TNO 80 $\mu\text{g/10 min}$
		Nitrosamine 0 $\mu\text{g/ml}$
BAO	0 mEq/h	
MAO	0 mEq/h	
PAO	0 mEq/h	

Bakterien:

aerob:

- o Staph.epiderm $>10^5$
verg.Streptokokken $>10^5$
- o E.coli 26
apathog.Neisserien $>10^5$

o = Nitratspalter

Patient 6 - 56 Jahre - Billroth II, Δ + = 30 Monate

N 20,0 ml

pH 6,90

Niturttest: n

interpretierbar

Nitrit 0 $\mu\text{g/ml}$

TNO 0 $\mu\text{g/10 min}$

Nitrosamine 0 $\mu\text{g/ml}$

9. Zusammenfassung

Nach resezierenden Magenoperationen als Therapie des Gastro-duodenalulkus muß eine Karzinomdisposition des Restmagens angenommen werden. Als ko-karzinogene Faktoren wird hierbei neben der Größe des Gallensäure-Refluxes auch die bakterielle Besiedlung des Magens diskutiert.

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, Nitrit- und Nitrosaminbildung sowie die bakterielle Besiedlung des Magens bei Ulcus-duodeni-Patienten vor und nach SPV mit Pyloroplastik im Hinblick auf mögliche Karzinomgefahren im nicht-resezierten vagotomierten Magen nach HOLLE zu untersuchen.

Patienten:

- Kontrollgruppe (K), n= 20,
durchschnittl. Alter der Patienten 41,7 Jahre,
ohne nachweisbare Erkrankung im Bereich des
Gastrointestinaltraktes,
- UD-Patienten, n = 38,
durchschnittliches Alter der Patienten 44 Jahre,
Untersuchung präoperativ,
- UD-Patienten, n = 65,
Durchschnittliches Alter der Patienten 44,8 Jahre,
Untersuchung postoperativ nach SPV+PP
innerhalb eines Zeitraumes von 2 - 240 Monaten nach
SPV+PP.
- Patienten nach Billroth-II-Operation, n = 6

Methodik:

Es wurden folgende Parameter bestimmt und ausgewertet:

- pH-Werte, BAO
- Nitritkonzentration $\mu\text{g/ml}$, TNO $\mu\text{g/10 min}$,
- Nitrosamine $\mu\text{g/ml}$,
- Gesamtkeimzahl,
- Anzahl der nitratspaltenden Mikroorganismen/ml
im Nüchternaspirat,
- Magenentleerung ($T_{50\%}$, Ret._{30'}) auf duodenogastralen
Reflux hin untersucht und mit obigen Parametern korreliert.

Untersucht wurde ferner der Zusammenhang zwischen Zeit-
abstand nach Operation und Nitritkonzentration.

Ergebnisse:

pH-Wert/BAO: Der Nüchtern-pH-Wert lag bei K und SPV+PP um 4.
Ebenso ergibt sich auch kein signifikanter Un-
terschied zwischen diesen beiden Gruppen be-
züglich der Nitritkonzentration.
Die BAO ist jedoch nach SPV+PP deutlich er-
niedrigt im Vergleich zu K und UD.

Nitrit: Es zeigte sich eine deutliche Abhängigkeit
der Nitritkonzentration bzw. der TNO vom

pH-Wert des Nüchternsekretes bzw. der BAO.
Die TNO ist zusätzlich noch vom Volumen des
Nüchternsekretes abhängig. Obwohl dieses nach

SPV+PP deutlich abnimmt, kommt es dennoch zu einem deutlichen Anstieg der TNO nach SPV+PP.

Nitrosamine: Bei K und UD-Patienten waren präoperativ keine N-Nitrosoverbindungen nachweisbar. Nach SPV+PP fanden sich nur in 3 Fällen Nitrosamine; hierbei lag der Nüchtern-pH-Wert ausnahmslos über 6, die BAO betrug $\emptyset$ mEq/h. Auch mit Penta-gastrin keine Säurestimulation nachweisbar, ebenso ist die Nitrosaminmenge deutlich abhängig vom pH-Wert bzw. der BAO.

Gesamtkeimzahl/

nitratspaltende Bakterien:

Es fanden sich signifikant höhere Konzentrationen nach SPV+PP im Vergleich zu K und UD. Auch hierbei ist eine deutliche Abhängigkeit vom pH-Wert bzw. der BAO nachweisbar. Je alkalischer das Milieu, umso höher die Keimzahl.

Magenentleerung:

Je rascher die Entleerung, umso höher die gefundene Nitritmenge bzw. die Gesamtkeimzahl, was besonders nach SPV+PP auffiel bei Untersuchung der verschiedenen Pyloroplastikformen.

Zeit nach Operation -

Nitritkonzentration:

Es ist eine leichte Tendenz zur Abnahme der Nitritkonzentration nach SPV+PP zu verzeichnen mit zunehmendem Zeitabstand zur Operation.

Diskussion:

Trotz der deutlich erhöhten Gesamtkeimzahl bzw. Anzahl der nitratspaltenden Bakterien nach SPV+PP im Vergleich zu K und UD ist die Nitritkonzentration postoperativ im Durchschnitt kaum unterschiedlich im Vergleich zur Kontrollgruppe K, obwohl jedoch auch die BAO nach SPV+PP signifikant im Vergleich zu K und UD erniedrigt ist. Ursache dafür ist wahrscheinlich der mittlere Nüchtern-pH-Wert um 4, der für bakterielle Nitrosierungsreaktionen noch nicht optimal ist, jedoch eine Abtötung der Keime durch Säureeinwirkung nicht mehr zulässt. Auch nach SPV+PP ist aber, wie in 3 Fällen nachgewiesen, Nitrosaminsynthese möglich bei geeigneten intragastralen pH-Werten (größer/gleich 6). Die bakterielle Besiedlung und somit auch die Nitrit- bzw. Nitrosaminbildung sind in erster Linie vom pH-Wert abhängig. Das Entleerungsverhalten sowie ein duodenogastraler Reflux sind nach SPV+PP hierfür nur von sekundärer Bedeutung, wenn sich auch eine Zunahme der intragastralen Nitritbildung mit Zunahme der Radikalität des Eingriffs am Pylorus verfolgen lässt.

Ein duodenogastraler Reflux ist bei allen drei Pyloroplastikarten (submukös, erweitert-offen, Pylorektomie) etwa gleich häufig nachzuweisen.

Schlußfolgerungen:

- Bei geeigneten Reaktionsbedingungen ist auch nach nicht-resezierenden Operationsverfahren wie nach SPV+PP durchaus eine Nitrosaminsynthese möglich.
- Ob diese entstandenen Nitrosoverbindungen für den Menschen tatsächlich von Bedeutung für Krebsentstehung im Magen sind, muß noch weitaus intensiver untersucht werden.
- Im Vergleich zu den resezierenden Verfahren scheint jedoch das Krebsrisiko nach Vagotomie mit Pyloroplastik eher niedriger zu sein, zieht man zusätzliche Faktoren, die bei der Krebsentstehung nach Resektion diskutiert werden, wie etwa permanenter alkalischer Reflux, chronische Anazidität und Überwucherung des Magens mit pathogenen Keimen der Fäkalflora in Betracht.
- Einer intragastralen Nitrosaminbildung bei dauernder Hypo- bis Anazidität nach Vagotomie mit Pyloroplastik könnte durch regelmäßige Verabreichung von Ascorbinsäure oder α -Tocopherol möglicherweise vorgebeugt werden.
- Auch nach Vagotomie mit Pyloroplastik ist m.E. in 5-10 jährigen Abständen eine Kontrolle des gastralen Säuresekretionsverhaltens zu empfehlen.

10. Lebenslauf

Am 11.9.1959 wurde ich als erstes Kind des Oberstudienrates Sebastian Kliegl und seiner Ehefrau, der Oberstudienrätin Dr. Gabriele Kliegl, geb. Mayer, in Augsburg geboren; seit 1984 verheiratet, 2 Kinder.

1966-1969 Grundschule in Breitbrunn/Chiemsee

1969-1978 Humanistisches Gymnasium bei St. Anna, Augsburg

1978 Allgemeine Hochschulreife

1978-1986 Studium der Humanmedizin an der
Ludwig-Maximilians-Universität in München

Im Frühjahr 1986 habe ich den III. Teil des Staatsexamens Medizin erfolgreich abgeschlossen.

Herrn Prof.Dr.F.Holle sowie seinem Nachfolger,
Herrn Prof.Dr.L.Schweiberer, danke ich für die mir
bereitwillig gewährte Arbeitsmöglichkeit an der
Klinik.

Mein besonderer Dank gebührt Herrn Prof.Dr.W.L.Brückner
für die Überlassung des Themas und für Anregungen und
Ratschläge bei der Anfertigung der Arbeit.

Herrn Dipl.Phys.Dr. J. Kleinschmidt, Institut für
Balneologie und Klimatologie der Universität München,
danke ich sehr für die Beratung und Durchführung
der statistischen Berechnungen.

Auch den Herren Dr.B.Leisner und Dr.E.Falter sei für
die freundliche Überlassung von Meßdaten zur Auswertung
herzlicher Dank ausgesprochen.

